

УПРАВЛІННЯ ОСВІТИ І НАУКИ
ЧЕРКАСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ
КНЗ «ЧЕРКАСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ ІНСТИТУТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ПЕДАГОГІЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ЧЕРКАСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ
РАДИ»

ГЕНЕТИКА ЛЮДИНИ З ОСНОВАМИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

(курс за вибором)

навчально-методичний посібник для вчителя

**ЧЕРКАСИ
2017 рік**

Автори-укладачі:

Л.І. Даниленко, методист КНЗ «Черкаський обласний інститут післядипломної освіти педагогічних працівників Черкаської обласної ради»;

Т.В. Громова, учитель біології Черкаської спеціалізованої школи І-ІІІ ступенів №33 ім. В. Симоненка Черкаської міської ради, учитель-методист;

Н.В. Підгора, учитель біології Хацьківської загальноосвітньої школи І-ІІІ ступенів Черкаської районної ради, заслужений учитель України;

І.П. Носаєва, учитель біології Червонослобідської загальноосвітньої школи І-ІІІ ступенів Черкаської районної ради, заслужений учитель України;

І.Р. Куриленко, учитель біології Черкаської загальноосвітньої школи І-ІІІ ступенів №6 Черкаської міської ради, учитель-методист;

К.І. Хижняк, учитель біології Степанецької спеціалізованої школи І-ІІІ ступенів Канівської районної ради, заслужений учитель України;

Л.Я. Шевченко, учитель біології Черкаської загальноосвітньої школи І-ІІІ ступенів №32 Черкаської міської ради, учитель-методист.

Рецензенти:

С.В. Соколенко, доцент кафедри біології та біохімії Навчально-наукового інституту природничих наук Черкаського Національного університету імені Богдана Хмельницького, кандидат біологічних наук;

Л.С. Фрідман, учитель біології Черкаської гімназії №31 Черкаської міської ради, учитель-методист.

Навчально-методичний посібник для вчителів біології складено згідно з авторською програмою курсу за вибором «Генетика людини з основами медичної генетики, ІІ клас». Він має допомогти вчителю в процесі творчого пошуку під час підготовки до проведення уроків вищезначеного курсу. Посібник містить методичні розробки всіх уроків, що передбачені програмою курсу за вибором, а також дидактичний матеріал, що забезпечує прикладну спрямованість біологічної освіти та націлений на формування у старшокласників низки ключових і предметних компетентностей у галузі медичної генетики.

Рекомендовано до друку вченою радою КНЗ «ЧОІПОПП Черкаської обласної ради
Протокол №2 від 08 травня 2017

Видання підготовлено до друку та віддруковано
редакційно-видавничим відділом КНЗ «ЧОІПОПП Черкаської обласної ради»
Зам. № . Тираж

Зміст

Передмова	4
Вступ. Предмет і завдання генетики людини та медичної генетики	6
Тема 1. Організмний рівень реалізації генетичної інформації	21
Тема 2. Моногенне успадкування	31
Практична робота №1 Розв'язування задач на закони спадковості Г. Менделя	
Тема 3. Взаємодія генів та їх прояв при різних типах успадкування	
Практична робота №2. Розв'язування задач на взаємодію неалельних генів	
Тема 4. Зчеплене успадкування генів	
Семінар. Сучасний стан дослідження геному людини. Міжнародна програма «Геном людини»	
Практична робота №3. Розв'язування задач на зчеплене успадкування і кросинговер	
Тема 5. Гени аутосом, статевих хромосом	
Практична робота №4. Розв'язування задач на успадкування статі та ознак, зчеплених із статтю	
Тема 6. Генетика груп крові	
Успадкування груп крові системи АВО у людини	
Тема 7. Нехромосомна спадковість	
Тема 8. Методи вивчення спадковості людини	
Семінар. Метод дерматогліфіки	
Практична робота №5. Розв'язування задач на закон Харді-Вайнберга	
Практична робота №6. Складання схем родоводів	
Тема 9. Мінливість у людини	
Семінар. Мутаційна мінливість у людини. Фенотипні прояви на організмовому рівні	
Семінар. Мутагени: біологічні, хімічні, фізичні	
Тема 10. Спадкові хвороби людини	
Семінар. Механізми виникнення генних хвороб	
Тема 11. Медико-генетичні аспекти сім'ї	
Семінар. Пренатальна діагностика спадкової патології. Скринінг-програми для новонароджених	
Семінар. Виявлення спадкових порушень обміну речовин	
Конференція. Генетика людини як теоретична та практична складова медичної генетики	

ПЕРЕДМОВА

Сучасна генетика – наука про закони спадковості і мінливості, що стрімко розвивається і переживає глибокі якісні перетворення не лише в сфері теоретичної, але і в галузі свого практичного застосування (медична генетика). Цілком закономірно, що успіхи генетики привертають до себе прискіпливу увагу. Науковий інтерес представляють проблеми наукового дослідження, розв'язання яких багато в чому визначає сучасну внутрішню структуру генетики і основні напрями її подальшого розвитку.

Зокрема, синтез ідей і методів молекулярної генетики, біохімії, біофізики створив новий напрям у сучасній біології, який отримав назву «біотехногенна інженерія». Стало можливим цілеспрямовано змінювати спадкові основи на клітинному, хромосомному та генному рівнях.

Наразі вже не викликає сумнівів той факт, що генетичний матеріал змінюється не довільно, а під впливом середовища на всі стадії гаметогенезу і на самі гамети (статеві клітини), що викликає порушення у передачі спадкової інформації і обумовлює появу мутацій.

Згідно сучасним експериментальним даним, отриманим у ході аналізу молекулярних взаємодій живих систем, мутації тісно пов'язують з хімічними змінами генетичного матеріалу. Відповідно розрізняють хромосомні, генні (точкові) та геномні мутації. Перші захоплюють всю хромосому або її більшу частину, другі – невелику частину хромосоми – ген, тобто певний локус ДНК, останні – змінюють каріотип.

Генетика людини включає в себе декілька напрямів.

Цитогенетика зараз має діагностичне значення, зазвичай вона пов'язана з медико-генетичним консультуванням родин, які мають проблеми з дітьми або в родах.

Молекулярно-генетичний напрям – найскладніший. До нього належить пошук генів, що відповідають за якесь захворювання, тобто розпізнавання його генетичної природи. Також однією зі складових цього напрямку є генотерапія. Саме у цій галузі слід очікувати суттєвих досліджень у майбутньому, бо вона зараз є найбільш перспективним напрямом і у медицині, і у генетиці.

Популяційна генетика вивчає генетичне різноманіття населення: питання походження, еволюції та адаптації людини.

Також у всьому світі інтенсивно розвиваються різноманітні дослідження, у медичній генетиці, які мають призвести до генотерапії, тобто корекції генних дефектів саме в клітинах.

В Україні дослідження здебільшого представлені цитогенетикою, вивченням хромосом, для визначення якихось спадкових синдромів, хромосомних аномалій, які можуть заважати репродукції людини.

Розвинута детекція, пошук генетичних «маркерів», точок, які відповідають за генетичні захворювання.

Соціальне значення генетики людини полягає в тому, що вона стає одним із шляхів, по якому наука здатна здійснити обслуговування людини, пристосовуючи її природу до умов сучасної цивілізації і збільшуючи її

адаптаційні можливості. Це може досягатися, зокрема, шляхом профілактичного вторгнення у процес реалізації спадковості. Мета такої роботи – запобігання народження дітей зі спадковою патологією, рання діагностика і сучасне лікування немовлят, які народилися зі спадковими захворюваннями, турбота про зменшення тягару патологічних мутацій. Більш широка постановка питання про вторгнення у спадковість людини пов'язана з розв'язанням фундаментальної важливості питань, які необхідно обговорювати сьогодні, хоча справа стосується явищ, які відносяться у багатьох випадках до віддаленого майбутнього. Україні необхідно мати ясність у тому, у якій мірі припустимо вторгнення у спадковість людини, враховуючи винятково генетичне різноманіття (поліморфізм) людства. А це, перш за все, можливо в разі підвищення рівня генетичної грамотності підростаючого покоління.

Урок №1

Вступ. Предмет і завдання генетики людини та медичної генетики. Особливості генетики людини. Методи дослідження генетики людини.

Мета:

- ознайомити учнів з особливостями генетики людини й методами, які використовують для її вивчення;
- розвивати біологічну мову, уяву, критичне мислення (уміння здійснювати аналіз, синтез, порівняння, узагальнення);
- сприяти формуванню наукового світогляду на основі знань про можливість та невичерпність пізнання людини як невід'ємної частини природи.

Наочність та обладнання: мультимедійна презентація «Методи дослідження генетики людини», родовідна таблиця, набір карток з переліком часу подій та вчених-біологів, мультимедійна дошка, мультимедійний проектор.

Хід уроку

I. Організаційний момент

1. Ознайомлення зі структурою програми курсу за вибором «Генетика людини з основами медичної генетики».

II. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Моделювання стрічки часу

Завдання. З'ясування природи спадковості. Протягом останніх двох століть учені-біологи разом з хіміками та фізиками зробили кілька видатних відкриттів, які дали змогу з'ясувати механізми успадкування ознак нащадками від предків під час розмноження. Із запропонованого набору карток з іменами вчених та їхніми дослідженнями зробіть стрічку часу, що відбиває послідовність подій, пов'язаних із розкриттям природи спадковості. Пам'ятайте: необов'язково, щоб всі запропоновані картки були використані у відповіді, можливо серед них є декілька зайвих.

Відповіді.

- Відкриття клітинного ядра (Р. Броун) – 1831 р. *
- Створення теорії еволюції шляхом природного добору (Ч. Дарвін) – 1859 р.
- Сформульовані основні закони спадковості (Г. Мендель) – 1865 р. *
- Сформульовано біогенетичний закон (Е. Геккель) – 1866 р. *
- Відкрито нуклеїнові кислоти Мішер (1871) р.
- Зроблено опис хромосом (Е. Страсбургер) – 1875 р. *
- Запроваджено термін «хромосома» (В. Вальдеєр) – 1883 р. *
- Повторне відкриття законів спадковості Г. Менделя (К. Корренс, Е. Чермак, Г. де Фріз) – 1900 р. *
- Синтез дипептиду (Е. Фішер) – 1901 р.
- Запропонована теорія мутацій (Г. де Фріз) – 1901 р. *

- *Запропоновано цитологічне пояснення менделівського розщеплення (У. Сеттон) – 1903 р.**
- *Створення гіпотези про роль хромосом у спадковості (Т. Бовері, У. Сеттон) – 1902 -1903 рр.**
- *Доведено зчеплення генів у хромосомах (Т. Морган) – 1910 р.**
- *Картування хромосом (Т. Морган) 1911 р.**
- *Створення хромосомної теорії спадковості (Т.Х. Морган) – 1915 рр.**
- *Описано віруси бактерій (бактеріофаги) (Ф. Творт, Ф. Герель) – 1915 р.*
- *Відкриття лізоциму (А. Флемінг) – 1922 р.*
- *Відкриття пеніциліну (А. Флемінг) – 1929 р.*
- *Відкриття резус-фактора (К. Ландштайнер, А. Вінер) – 1940 р.*
- *Доведено існування спонтанних мутацій (С. Лурія, М. Дельбрюк) – 1943 р.**
- *Доведено генетичну роль ДНК (О. Евері, К. Мак-Леод, М. Мак-Карті) – 1944 р.**
- *Сформульовано уявлення про структуру ДНК та створено модель ДНК (Дж. Уотсон, Ф. Крік, М. Вілкінс) – 1953 р.**
- *Здійснено вперше абіогенний синтез амінокислот (С. Міллер) – 1953 р.*
- *Синтез ДНК (А. Корнберг) – 1956 р.**
- *Визначено тип, загальну природу і універсальність генетичного коду (Ф.Крік, Л. Барнет, С. Бреннер, Р. Уотс-Тобін) – 1961 р.**
- *Сформульовано уявлення про регуляцію активності генів (Ф. Жакоб, Ж. Моно) – 1962 р.**
- *Синтез інсуліну (Я-Ванг та ін.) – 1964 р.*
- *Відкриття генетичного коду (М. Ніренберг, Х. Корана, М. Очоа) – 1966 р.**
- *Здійснено хімічний аналіз гена (Х. Корана) – 1968 р.**
- *Відкриття зворотної транскриптази ретровірусів (І. Темін, Д. Балтімор) – 1970 р.**
- *Синтез вітаміну В₁₂ (Р. Вурвод) – 1971 р.*
- *Відкрито гібридами і спосіб отримання моноклональних антитіл (Ц. Мільштейн) – 1975 р.**
- *Синтез гена транспортної РНК (Х. Корана) – 1975 р.**
- *Відкриття фулерену (Р. Керл, Г. Крото й Р. Смолі) – 1985 р.*
- *Запроваджено термін «протеом». Розпочато новий напрямок (протеоміка) у вивченні функціонування геному (М. Вілкінс) – 1994 р.**
- *Здійснено перше успішне клонування людини (С. Антінорі) - 2002*

- Міжнародний консорціум із секвенування геному людини 14.04 2003 року сповістив про завершення проекту «Геном людини». Повне розшифрування геному людини (під керівництвом К. Вентера) – 2003 р.*

- Створення штучної хромосоми (під керівництвом К. Вентера) – 2007 р.*

(зірочка * у картці позначає елементи правильної відповіді).

IV. Вивчення нового матеріалу

Лекція-презентація

План

1. Предмет і завдання генетики людини та медичної генетики.

2. Особливості генетики людини.

3. Методи дослідження генетики людини.

1. На сьогодні у генетиці людини виділяють два розділи – антропогенетику і медичну генетику. Перша вивчає ознаки у нормі, друга – різноманітні захворювання і синдроми.

Генетика людини вивчає:

- генетичну зумовленість фізіологічних, біохімічних і морфологічних властивостей окремих тканин і органів людини, психічну й інтелектуальну діяльність;

- статистичні закономірності розподілу генних частот у мікропопуляціях;

- методи захисту генотипу людини від несприятливих чинників довкілля;

- генетичну зумовленість хвороб, їх передачу в поколіннях, прояв в онтогенезі, поширення в популяціях, географічне поширення;

- роль спадковості і середовища у формуванні особистості;

- молекулярні механізми пам'яті;

- накопичення і передавання у поколіннях набутої в онтогенезі інформації тощо.

Генетика людини набула виняткового значення як теоретична та практична складова медичної генетики.

Дослідження і можливе попередження наслідків генетичних дефектів у людини – **предмет медичної генетики.**

Медична генетика вивчає роль спадковості в патології людини, закономірностей передачі від покоління до покоління спадкових захворювань, розробляє методи діагностики, лікування, профілактики спадкової патології, включаючи і захворювання зі спадковою схильністю. У своїх дослідженнях медична генетика ґрунтується на розробках таких наукових напрямків як цитогенетика, біохімічна генетика, радіаційна генетика, генетика мікроорганізмів та ін.

Завданням медичної генетики є:

- вивчення характеру спадкових хвороб і синдромів на молекулярному, клітинному рівнях і на рівні цілісного організму;

- удосконалення методів генної інженерії з метою отримання лікарських речовин (інсулін, інтерферон та ін.) і генотерапії (заміщення патологічних генів нормальними алелями);
- інтенсивний розвиток пренатальної (допологової) діагностики, які запобігають народженню дитини зі спадковою патологією;
- захист людини від ураження спадкового матеріалу і розвитку спадкових хвороб.

2. Особливості генетики людини:

- до людини не можна застосовувати класичного генетичного аналізу (гібридологічного методу) через неможливість експериментального схрещування людей;
- у людини порівняно тривалий інтервал між поколіннями;
- родина людини має порівняно незначну кількість дітей;
- у людини відносно пізно настає статева зрілість та значна тривалість життя;
- людина має велику кількість хромосом і порівняно значну кількість генів.

Вивчення методів медичної генетики дає змогу зрозуміти особливості і характер успадкування патологічних ознак, якісно проводити діагностування і прогнозування спадкових захворювань людини, визначати ступінь генетичного ризику для нащадків.

За таких умов у генетиці людини розроблені й успішно використовуються своєрідні прийоми дослідження спадковості й успадкування: запровадження популяційно-статистичного аналізу, реєстрація ознак упродовж тривалого часу, генетика соматичних клітин тощо, які сприяють більш точній оцінці дискретності ознак.

3. У генетиці людини застосовуються такі методи:

- вивчення культур тканин;
- статистичний збір матеріалу щодо поширення окремих ознак у різних популяціях;
- вивчення родоводів (генеалогій) окремих сімей і груп, родинно пов'язаних сімей;
- порівняльне вивчення монозиготних і дизиготних близнюків.

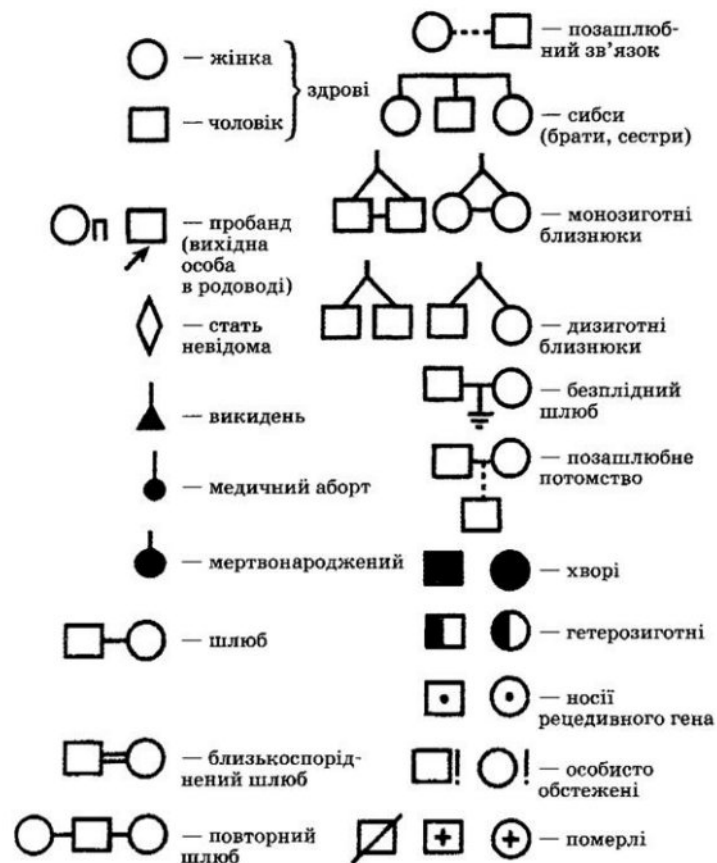
Запровадження методів біохімічної генетики й імуногенетики сприяє розкриттю спадкових ознак людини і вирішенню генетичних завдань у антропогенетиці.

Основним методом медичної генетики є генеалогічний. Суть методу полягає у вивченні спадковості людини шляхом урахування та аналізу спадкових ознак у ряді поколінь пробанда. *Пробанд* – особа, з якої починають складати родовід. Вона може бути як хвора, так і здорова. У родоводі пробанда позначають стрілкою. Рідних братів і сестер пробанда називають *сібсами*, шлюби між родичами – *інбридингом*. Складаючи родовід, роблять короткі нотатки про кожного члена сім'ї, його родинні зв'язки з пробандом. Схема

родоводу, яка супроводжується позначеннями під рисунком отримала назву – *легенда*.

Застосування генеалогічного методу дозволило встановити характер успадкування гемофілії, брахідактилії, ахондроплазії та ін. Він широко використовується для уточнення генетичної природи патологічного стану і при складанні прогнозу здоров'я нащадків.

При складанні родовідних таблиць користуються умовними позначеннями, запропонованими Г. Юстом у 1931 році.



Генетичний аналіз родоводу дає змогу виявити прості типи успадкування ознак: аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний та зчеплений зі статтю. Якщо в кожному поколінні виявляються хворі, співвідношення хворих жінок і чоловіків становить 1:1, то хвороба є аутосомно-домінантною (АД). Якщо батьки здорові, а розташування хворих горизонтальне, серед дітей є кілька хворих (дівчаток і хлопчиків), то тип успадкування – аутосомно-рецесивний (АР), кожен з батьків є носієм рецесивного гена хвороби. Якщо у родоводі хворіють представники однієї статі, то тип успадкування зчеплений зі статтю (ХД і ХР). Гени, які локалізуються в Х-хромосомі, можуть бути як доміантними, так і рецесивними. Так само, як і в разі аутосомного типу успадкування. Головна особливість Х-зчепленого типу успадкування – відповідний ген не передається від батька до сина, оскільки чоловіки Х-хромосому передають лише дочкам.

Близнюковий метод

Започаткував близнюковий метод англійський вчений Ф. Гальтон (1876 р.) для визначення ролі спадковості і середовища у формуванні нормальних і

патологічних ознак. Найбільшого розвитку цей метод набрав, коли стало можливим диференціювати моно- і дизиготних близнюків.

Монозиготні близнюки (МБ) розвиваються з однієї зиготи внаслідок її поділу на два бластомери, з яких утворюється два зародки. Мають 100% однакових генів. Вони завжди однієї статі.

Дизиготні близнюки (ДБ) – результат одночасного запліднення двох і більше яйцеклітин. ДБ дуже схожі між собою, переважно різностатеві, проте можуть бути і однієї статі.

Відмінності між монозиготними близнюками (МБ) пов'язані лише з впливом зовнішнього середовища. А оскільки вплив середовища на обох однаково повторити неможливо, то з часом МБ будуть відрізнятися. На прояв відмінних ознак впливатимуть такі чинники, як виховання, освіта, спортивні вправи, клімат тощо. Ці ознаки називають *дискордатними*.

Якщо ознака проявляється у двох близнюків, то їх називають *конкордатними*.

Наприклад, форма носа, губ, колір очей, волосся, група крові, резус фактор тощо.

Для оцінки ролі спадковості тієї чи іншої ознаки роблять розрахунки за формулою:

$$H = \frac{KMБ - KДБ}{100\% - KДБ} \times 100\%$$

де H – коефіцієнт спадковості, K – конкордатність.

При H , що дорівнює одиниці, ознака цілком визначається спадковим компонентом; при H , що дорівнює нулю, визначальну роль відіграє вплив середовища. Коефіцієнт, який близький до 0,5, свідчить про однаковий вплив спадковості і середовища на формування ознаки.

Наприклад, за такими захворюваннями, як туберкульоз і рахіт, конкордатність МБ значно вища, ніж ДБ. Незважаючи, що перше захворювання є інфекційним, а друге залежить від умов харчування, можна констатувати, що в обох випадках важливу роль відіграє генетично зумовлена сприйнятливість до цих захворювань.

За деякими даними, вік матері є важливим критерієм, який впливає на народження дизиготних, тризиготних і т. д. близнюків. Статистика підтверджує, що найбільша кількість народжень близнюків відмічено у матерів у віці 37-38 років, а після цього віку, кількість багатоплідних пологів різко скорочується.

Деякі вчені стверджують, що частота народження близнюків і двійнят залежить у деякій мірі від місця проживання їх батьків. Так, у країнах з помірними кліматом частота дещо більша ніж у країнах з жарким кліматом.

У 1895 році французький біолог Д. Еллін сформулював закономірність у народженні близнят, згідно якої одна двійня припадає на 85 звичних пологів, одна трійня на 85 двійнят, четверо близнят на 85 трійнят і т.д., тобто двійня

припадає на 85 пологів, трійня на майже 7000 пологів, четверо близнят - на 680000 пологів.

Цитогенетичний метод.

Цитогенетичний аналіз дозволяє записувати діагноз спадкового захворювання у вигляді каріотипічної формули.

Цитогенетичний метод (метод хромосомного аналізу) ґрунтується на мікроскопічному дослідженні структури і кількості хромосом.

У 1956 році вчені Дж. Тийо і А. Леван вперше довели, що у людини 46 хромосом.

Цитогенетичний метод використовують для: вивчення каріотипів організмів; уточнення числа хромосомних наборів, кількості і морфології хромосом для діагностики хромосомних хвороб; складання карт хромосом; для вивчення геномного і хромосомного мутаційного процесу; вивчення хромосомного поліморфізму в людських популяціях.

Хромосомний набір людини містить велику кількість хромосом, основні відомості про які можна отримати при вивченні їх у метафазі мітозу і профазі – метафазі мейозу. Клітини людини для прямого хромосомного аналізу отримують шляхом пункції кісткового мозку і біопсії гонад, або непрямим методом – шляхом культивування клітин периферичної крові (лімфоцити), коли отримують значну кількість метафаз. Непрямим методом досліджують також клітини амніотичної рідини або фібропласти, отримані при амніоцентезі або біопсії хоріона, клітини мертвороджених.

Частіше досліджують хромосоми у лімфоцитах периферичної гепаринізованої крові. Для стимуляції мітозу додають фітогемаглютинін, а для зупинки мітозу – колхіцин. Препарат забарвлюють ядерними барвниками: 2% розчином ацеторсеїну, азуреозином, барвником Унна, розчином Гімза. Накривають покривним скельцем, видаляють надлишок барвника фільтрувальним папером, розглядають під мікроскопом з масляною імерсією.

В основу ідентифікації хромосом покладено такі ознаки: загальна довжина хромосоми, розміщення центромери, вторинна перетяжка та ін. Але за цими ознаками не завжди можна розрізнити індивідуальні особливості хромосоми. Останнім часом усі дослідження у цитогенетиці людини проводять із застосуванням диференційного забарвлення хромосом, які дозволяють відрізнити кожен з хромосом.

Існує декілька способів забарвлення: Q,G,C,R. Так, в основу Паризької класифікації покладено диференційне забарвлення хромосом, коли кожній парі властивий характерний тільки для неї порядок чергування темної і світлої посмугованості – гетеро і сухроматинових ділянок. За Денверською класифікацією (Денвер, США) всі аутосоми людини поділяються на 7 груп залежно від довжини хромосом і розміщення центромери. Кожна група позначається латинськими літерами від А до G. Крім того, всі аутосоми у порядку зменшення нумеруються (від 1 до 22). Визначені також статеві хромосоми X і Y. У вирішенні питань діагностики хромосомних хвороб різні методи диференційного забарвлення застосовують у комбінації. Завдяки

диференційному забарвленню хромосом можна виявити незначні хромосомні поламаки: невеликі делеції, транслокації.

Отримавши мікропрепарат, вивчають його візуально та складають ідіограму каріотипу, тобто впроядковане розміщення кожної пари хромосом за індивідуальними ознаками відмінностей: загальна довжина хромосоми, форма, розташування центромери.

Цей метод дозволяє діагностувати багато спадкових хвороб, вивчати мутаційний процес, складні перебудови і найменші хромосомні аномалії у клітинах, які вступили у фазу поділу та поза поділом.

Біохімічні методи спрямовані на виявлення біохімічного фенотипу організму. За їхньою допомогою описано понад 1000 спадкових хвороб обміну речовин. Для більшості з них виявлений дефект первинного генного продукту. Найбільш поширеними серед таких захворювань є хвороби, пов'язані з дефектом ферментів, структурних, транспортних або інших білків. Дефекти ферментів устанавлюють шляхом визначення вмісту в крові і сечі продуктів метаболізму, що є результатом функціонування даного білка. Дефіцит кінцевого продукту, що супроводжується накопиченням проміжних і побічних речовин порушеного метаболізму, свідчить про дефект ферменту або його дефіцит в організмі. Об'єктами біохімічної діагностики є сеча, піт, плазма і сироватка крові, формені елементи крові, культури клітин (фібробласти і лімфоцити).

Популяційно-статистичний метод (статистичний збір матеріалу щодо поширення окремих ознак у різних популяціях)

Цей метод дає можливість визначати частоту алелів і частоту генотипів у популяції, спрогнозувати появу захворювання в наступному поколінні і спланувати профілактичні заходи. Для цього вибірково досліджують частину населення певної території і статистично обробляють одержані дані.

Наприклад, за допомогою цієї методики було виявлено, що алель, яка зумовлює дальтонізм (порушення сприйняття кольорів) трапляється у 13% жінок (з них хвороба проявляється лише у 0,5%) та у 7% чоловіків (хворі всі).

Для дослідження генетичної структури популяції використовують закон Харді-Вайнберга. Згідно закону частота алелів і частота генотипів зберігається в популяції з покоління в покоління постійно.

У 1908 році математик Г. Харді в Англії і лікар-антрополог В. Вайнберг у Німеччині сформулювали закон підтримки генетичної рівноваги в ідеальній популяції. Ними було запропоновано для відображення розподілу генотипів у панміктичній популяції застосувати формулу бінома Ньютона:

$$(a+b)^2 = a^2 + 2ab + b^2.$$

На підставі цього закону, згідно з даними щодо частоти прояву в популяції рецесивного фенотипу, що має гомозиготний генотип (aa), можна розрахувати частоту прояву даного алеля (a) у генофонді покоління. Екстраполюючи зведення на найближчі покоління, можна передбачити частоту появи в них людей із рецесивною ознакою, а також гетерозиготних носіїв рецесивного алеля.

Математично закон Харді - Вайнберга можна зобразити формулою:

$$p(A) + q(a) = 1,$$

де p і q - частоти прояву алелів A і a відповідного гена. Розкриття цієї формули дає можливість розрахувати частоту людей з різним генотипом і зокрема гетерозигот - носіїв рецесивного алеля: $p(AA) + 2pq(Aa) + q(aa) = 1$.

Наприклад, альбінізм зумовлений відсутністю ферменту, що бере участь в утворенні пігменту меланіну і є спадковою рецесивною ознакою. Частота прояву в популяції альбіносів (aa) складає 1:20000. Отже, q^2 дорівнює 1/20000, тоді $q = 1/141$, а $p = 1 - q = 140/141$. Згідно з формулою закону Харді-Вайнберга, частота прояву зигот складає $2pq$, тобто відповідає $2 \times (1/141) \times (140/141) = 280/20000 = 1/70$. Це означає, що в даній популяції гетерозиготні носії алеля альбінізму зустрічаються з частотою 1 на 70 осіб. Якщо частота гомозиготних особин за рецесивним геном aa становить 36%, то частота рецесивного алеля $q = \sqrt{0,36} = 0,6$.

Частота домінантного алеля - $p = 1 - q$, тобто $p = 1 - 0,6 = 0,4$

Частота гомозиготних особин за домінантним алелем - $p^2 = (0,4)^2 = 0,16$

Частота гетерозигот Aa у популяції - $2pq = 2 \times 0,4 \times 0,6 = 0,48$

Структура популяції: 36% гомозигот за рецесивним геном, 48% гетерозигот і 16% гомозигот за домінантним геном.

Популяційно-статистичний метод застосовують для вивчення:

- 1) частоти генів у популяціях, включаючи частоту спадкових хвороб;
- 2) мутаційного процесу;
- 3) ролі спадковості й середовища у виникненні хвороб, особливо хвороб із спадковою схильністю;
- 4) ролі спадковості й середовища у формуванні фенотипного поліморфізму людини за нормальними ознаками;
- 5) значення генетичних чинників у антропогенезі, зокрема в расоутворенні.

Метод культури тканин (лат. *cultura* — оброблення, догляд), *експлантація* — метод вирощування (культивування) клітин, тканин і органів, взятих з організму людини. Вирощують об'єкти у спеціальних ємностях (пробірці, чашці, флаконі, спеціальній камері) на поживному середовищі (плазмі крові, ембріональному екстракті, синтетичному середовищі певного складу), при сталій температурі, властивій тілу донора, сталому осмотичному тиску та рН, в асептичних умовах, з періодичною зміною поживного середовища. За таких умов вирощувані об'єкти можуть зберігати свої біологічні властивості до кількох років. Колонії клітин, одержані в культурі тканин від однієї клітини, називають клонами; з нормальних і патологічно змінених тканин і органів виділено багато клітинних ліній, які використовуються у фізіологічних, фармакологічних, імуннобіологічних, біотехнологічних та інших дослідженнях. Метод культури тканин, можливо, виявиться здатним перемогти проблеми передчасного старіння та інших генетичних захворювань.

V. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Бесіда

- Які особливості генетики людини?

- Які методи використовують для вивчення генетики людини?
- Що повинен знати лікар при складанні родоводу?
- Які близнюки називаються конкордатними, дискордатними?
- Який закон лежить в основі популяційно-статистичного методу антропогенетики?
- У чому ви вбачаєте цінність застосування методу культури тканин людини у вивченні генетичних захворювань?

VI. Підведення підсумків уроку

Інтерактивна вправа «Відкритий мікрофон».

Уявіть собі, що до вас підходить журналіст і запитує, що цікавого відбулось впродовж уроку? Що б ви йому відповіли?

(учні відповідають на поставлене запитання, передаючи мікрофон один одному).

VII. Повідомлення домашнього завдання

Використовуючи літературні й Інтернет-джерела, підготуйте цікаву інформацію про сучасні методи дослідження медичної генетики.

Пропонуємо до уроку презентацію «Методи генетики людини»

https://prezi.com/qsyoxtohfqfo/presentation/?utm_campaign=share&utm_medium=copy

Тема 1. Організмний рівень реалізації генетичної інформації

Урок №2

Генотип людини як цілісна система генів організму. Геном

Мета: розширити знання учнів про генотип людини, його цілісність і властивості на організмовому рівні та поглибити знання про геномні мутації у популяціях людини, про підтримання сталості каріотипу у наступних поколіннях; розвивати теоретичне та критичне мислення; формувати вміння учитися.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, додаткова література, мультимедійна презентація, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Пригадайте:

- 1) визначення терміну «генотип»;
- 2) закономірності успадкування ознак, відкритих Г. Менделем;
- 3) організацію геномів у прокариот і еукариот;
- 4) що таке каріотип та статевий хроматин;
- 5) типи мутацій у природі.

III. Вивчення та засвоєння учнями нового матеріалу

Міні-лекція

План

1. ***Властивості геному.***
2. ***Структура геному.***

3. Каріотип як матеріальна складова геному.

1. Організація спадкового матеріалу на організмовому рівні має такі властивості:

- здатність до самовідновлення і самокорекції у ряді популяцій клітин;
- підтримання сталості каріотипу в наступних поколіннях організмів;
- здатність до рекомбінації спадкового матеріалу в генотипі;
- здатність до зміни геномної організації спадкового матеріалу (за рахунок геномних мутацій).

В організмі людини існує близько 200 різних клітинних фенотипів. Вони відрізняються тим, які гени у них експресуються, а також сигналами, що визначають час експресії гену та набору генів. Усередині кожного типу є спектр підтипів, популяції клітин на різних рівнях цитодиференціювання, а також високоспеціалізованих клітин, які часто можна виявити в їх спеціалізованому клітинному фенотипі. Таким чином, біля 200 різних типів клітин людського організму можуть бути згруповані за функціональним принципом.

Більшість різних морфологічних форм – результат специфічного набору генів, що експресуються у клітині. Зовнішні сигнали, що отримує клітина, часто стимулюють транскрипцію генів, що контролюють інші фактори транскрипції, які «запускають», у свою чергу, групи структурних генів, це призводить до диференціювання фенотипу клітини. Такий порядок регуляції генів спостерігається під час дозрівання клітини. Існують спеціальні відділи у клітині, де активність продукту гена може регулюватись іншими способами в доповнення до контролю на рівні транскрипції.

2. Генотип людини складають гени, що розмішені в аутосомах та статевих хромосомах. Каріотип людини складається із 22-х аутосом і двох статевих гомологічних хромосом у жінок та двох гетерохромосом у чоловіків. Чоловікам притаманні 24 групи зчеплення, жінкам – 23.

Завдяки міжнародному біологічному проекту кінця ХХ ст. і на початку ХХІ ст. було розшифровано геном людини. Вчені встановили нуклеотидні послідовності і створили генетичні карти, на які нанесли близько 15 тисяч структурних генів, а також виявили у геномі людини 3,2 млрд. пар нуклеотидів.

Вважають, що кількість генів, що кодують білки людини, не перевищує 21 тисячу, а ті, що несуть інформацію про різні молекули РНК - понад 4 тисячі. Для 12,5 тис. генів встановлено, які саме ознаки вони кодують. Загальна довжина кодуючих ділянок становить близько 34 млн. пар нуклеотидів, що складає лише 1,5% геному.

Кільцева молекула ДНК мітохондрій людини утворює 16569 пар нуклеотидів і містить усього 37 генів, 13 з яких кодують білки мітохондрій, 2 – р-РНК та 22 – т-РНК. Геном людини характеризується відносно короткими екзонами, розділеними видовженими інтронами (близько 34% усієї кількості ДНК).

Дослідження геному засвідчили високу подібність послідовностей нуклеотидів ДНК у різних людей – на 99,5%. Таким чином, лише 0,5% геному

зумовлює різноманітність фенотипів. Різноманітність геномів збільшують і мутації.

Геном людини на 98% споріднений з геномом шимпанзе.

3. Постійність каріотипу людини забезпечує її існування як виду. Підтримання сталості каріотипу у наступних поколіннях забезпечує мейотичний поділ соматичних клітин з утворенням гаплоїдних гамет, які при злитті відновлюють диплоїдний набір хромосом у зиготі.

Рекомбінація спадкового матеріалу у генотипі людини відбувається за рахунок перекомбінації гомологічних хромосом та правильного кросинговеру під час редукційного поділу мейозу. Тільки комбінацій хромосом може бути 2^{23} у 23 степені. Тому люди так фенотипово не схожі між собою.

Каріотип єдиний для великих і малих рас, народностей, націй. Доказ цього – народження повноцінних дітей у міжрасових і міжнаціональних шлюбах.

Каріотип людини може змінюватись унаслідок мутацій. Наприклад, синдром Дауна, що є трисомією по 21-й парі аутосом. У хворих порушується розумовий розвиток, тривалість життя невелика (зазвичай не більше 30 років), розміри голови зменшені, обличчя пласке, розріз очей косий тощо. Незважаючи на ці вади, такі діти відрізняються доброзичливістю і слухняністю.

Поява третьої хромосоми у 8-й парі також приводить до порушень, однак не таких значних: косоокість, укорочені пальці, збільшені розміри вух, носа, незначна розумова відсталість. Трапляються мутації, коли кількість хромосом не збільшується, а зменшується. У людини зародки, що мають у хромосомному наборі 44 аутосоми та лише одну X статеву хромосому розвиваються в жіночий організм зі значними порушеннями будови та життєвих функцій (укорочена шия з крилоподібною згорткою шкіри, порушення формування кісток, кровоносної системи, статеві залози не розвинені). Трапляються чоловіки із зайвою X - хромосомою (одна, дві чи три). Найчастіше зустрічається варіант XXU. Частота появи хлопчиків з цією мутацією становить 1 на 500-700 новонароджених. Для чоловіків з цим синдромом Клайнфельтера характерні високий зріст, видовжені кінцівки, відносно короткий тулуб, безпліддя, схильність до ожиріння, кволість, часто розумова відсталість.

Таким чином, ступінь та характер порушень залежать від того, в якій саме парі відбулися зміни кількості хромосом. Як правило, анеуплоїди стерильні, адже у них неправильно відбувається мейоз у статевих залозах, якщо вони і присутні.

Популяції людей тривалий час формувалися шляхом вільного схрещування особин з різними генотипами, тобто шляхом панміксії підтримувалася відносно постійна частота алельних генів. Протягом останнього століття відбувається значна міграція населення, яка позитивно впливає на генетичну структуру людських популяцій. Концентрація шкідливих генів знижується швидше, ніж менш шкідливих і, навпаки, концентрація корисних мутацій збільшується швидше, ніж менш корисних.

Отже, дослідження каріотипу людини має важливе значення для діагностики її спадкових захворювань.

IV. Осмислення теоретичного матеріалу

Поясніть: чому умови життя можуть як знижувати, так і підвищувати ризик прояву у фенотипі певних вад або хвороб?

V. Підведення підсумків уроку

Вправа «Інтерв'ю».

- *Що на уроці було найбільш цікавим для вас?*
- *З якого питання ви хотіли б поглибити свої знання?*

VI. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати теоретичний матеріал. Підготувати повідомлення про вплив зовнішніх чинників на формування фенотипу.

Урок №3

Фенотип людини як прояв генотипу

Мета: розширити знання учнів про фенотип людини як прояв видових та індивідуальних ознак і властивостей організму; з'ясувати суть практичного застосування вивчення фенотипних ознак як маркерів певних властивостей організму; сформувати практичні вміння визначення фенотипних ознак.

Наочність і обладнання: додаткова література, фотографії рас, відеоролики, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Бесіда

- Яким чином відбувається розщеплення по фенотипу за другим законом Менделя у випадку повного домінування?
- Назвіть ознаки у людини, що успадковуються за проміжним типом.
- Яка роль темного кольору шкіри і кучерявого волосся у популяціях людей, на прилеглих до екватора територіях?

III. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Практична робота в групах. Завдання. Порівняйте, використовуючи фотографії, фенотипи великих рас. З'ясуйте відмінності, поясніть їх значення для життя в певних умовах та походження ознак (учні висловлюють свої думки).

IV. Вивчення нового матеріалу

Міні-лекція

План

- 1. Фенотип як прояв генотипу.*
- 2. Етіологічні фактори спадкових захворювань людини.*

1. Формування фенотипу людини – генетично визначений процес, який залежить від умов середовища життя і сформувався в процесі еволюції.

Фенотип – це сукупність всіх ознак (зовнішніх і внутрішніх) і властивостей організму, які можна спостерігати при анатомічних, фізіологічних, морфологічних і цитологічних дослідженнях. Фенотип є результатом реалізації генотипу за певних умов зовнішнього середовища. У фенотипі майже ніколи не реалізуються всі генетичні можливості, а лише частина з них, для яких умови були оптимальними. Так, зміна зовнішнього середовища або генотипу може викликати відхилення від нормального фенотипу. Наявність певних генів не означає, що їх дія завершиться розвитком відповідних ознак. На дію багатьох генів впливає зміна зовнішнього середовища. Наприклад, кількість еритроцитів у людини може змінюватися залежно від висоти місцевості над рівнем моря.

На взаємодії спадкових чинників (генотипу) і чинників навколишнього середовища ґрунтується розвиток мультифакторіальних захворювань (захворювань зі спадковою схильністю). До них належать: цукровий діабет, бронхіальна астма, виразкова хвороба шлунка та ін.

В одних випадках зовнішнє середовище впливає на прояв генотипу значно, а в інших – менше. Зрозуміти, наскільки ознака (хвороба) залежить від спадкових особливостей організму, а наскільки – від середовища, допомагає близнюковий метод вивчення спадковості людини, який ґрунтується на вивченні частоти захворювань у монозиготних і дизиготних близнюків.

Так, знання коефіцієнтів спадковості й середовища допомагають медичному працівнику виявити конкретні чинники, що посилюють або послаблюють вплив зовнішнього середовища. На підставі цих знань можна успішно й цілеспрямовано проводити профілактику захворювань.

Зміни фенотипу можуть бути зумовлені генетично. Наприклад, різні фенотипні групи крові за системою АВО у людини викликані комбінацією алельних генів.

Таким чином, наведені приклади яскраво демонструють, що в реалізації фенотипу важливу роль відіграють як складові генотипу, так і фактори зовнішнього середовища.

2. Зазначимо, що спадковість і середовище є етіологічними факторами, і відіграють певну роль у патогенезі будь-якого захворювання. З огляду на це, всі форми патології людини можна розділити на чотири групи.

Першу групу складають спадкові захворювання, в розвитку яких основну етіологічну роль складають спадкові фактори, а вплив середовища лише модифікує їх прояв.

Друга група – це спадкові хвороби, зумовлені патологічними мутаціями. Однак для їх прояву необхідний специфічний вплив зовнішнього середовища. Прикладом може бути прояв недостатності HbS у гетерозиготних носіїв при зниженому парціальному тиску кисню.

До третьої групи входить переважна більшість розповсюджених захворювань, особливо в людей старших вікових груп (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба тощо). Основним етіологічним чинником у їх розвитку є несприятливі фактори довкілля, однак реалізація їх дії

залежить від генетичної схильності. Ці хвороби ще називають мультифакторними або хворобами з генетичною схильністю.

Четверта група – це відносно невелика група захворювань у розвитку яких виключно роль відіграють чинники зовнішнього середовища (травми, опіки, інфекції).

Таким чином, фенотип людини є результатом взаємодії історично сформованого генотипу, який реалізується під впливом факторів довкілля. Більшість філогенетично сформованих фенотипних ознак людини мають адаптивний характер.

Зміна зовнішнього середовища або генотипу може викликати відхилення від нормального фенотипу.

Так, фенотипи корінних мешканців екваторіальних районів Землі істотно відрізняються від корінних жителів Скандинавського півострова, що є пристосуванням до життя у різних умовах. У мешканців північних районів обмін речовин інтенсивний. Основу їхнього раціону становлять білки і жири. У людей, які пристосувалися до вологого, холодного клімату і кисневої недостатності півночі, також підвищений газообмін, високий вміст холестерину в плазмі крові та мінералізація кісток скелету, значно більший шар підшкірного жиру (теплоізоляція). У корінних жителів Півдня середня маса тіла менша, підшкірний жир не дуже розвинений, довгі, худорляві кінцівки.

Повідомлення учнів

№1. Вплив на організм людини гірського клімату

Деякі міста розташовані на значній висоті над рівнем моря: Мехіко – 2277 м, Аддис-абеба – близько 2000 м. На великій висоті розташовано багато сільських поселень у Гімалаях, на Кавказі, Памірі та інших місцях. Популяції людей, що здавна живуть в умовах високогір'я мають підвищений вміст гемоглобіну у крові і кількість еритроцитів до 8 млн. на 1мм³. (Перегляд відеофільму про альпіністів).

Не кожна людина, яка потрапила в умови гірського клімату, може подолати вплив цих факторів. Це залежить від індивідуальних ознак і властивостей організму, від тренування. Якщо адаптації не відбулося, у людини внаслідок падіння парціального тиску кисню розвивається гірська хвороба. Її спричинює нестача кисню (гіпоксія) у тканинах організму. Далеко не кожен генотип може забезпечити зміни фенотипу в умовах високогір'я.

№2. Механізм процесу адаптації людини до дії високої температури

Висока температура середовища збуджує теплові рецептори, імпульси яких включають рефлекторні реакції, спрямовані на підвищення тепловіддачі. При цьому розширюються судини шкіри, збільшується кровообіг, теплопровідність периферичних тканин зростає у 5-6 разів. Якщо для підтримання теплової рівноваги цього недостатньо, то підвищується температура шкіри і починається рефлекторне потовиділення – найефективніший спосіб віддачі тепла. Люди, які живуть у місцях з підвищеною температурою мають особливості у будові тіла. Наприклад, аборигени Центральної Америки, Південної Індії та інших регіонів

із жарким кліматом мають довгі худорляві кінцівки, невелику масу тіла, підшкірний жир не дуже розвинений. Місцеве населення більш адаптоване до цих умов, ніж люди, котрі приїхали сюди із помірної зони.

№3 Механізм процесу адаптації людини до дії низьких температур, вологого холодного клімату

Внаслідок подразнення холодкових рецепторів змінюються рефлекторні реакції, які регулюють збереження тепла: звужуються кровоносні судини шкіри, що на третину зменшує тепловіддачу організму. Важливо, щоб процеси теплоутворення і тепловіддачі були збалансованими. Переважання тепловіддачі над теплоутворенням спричинює зниження температури тіла й порушення функцій організму. При температурі тіла $+35^{\circ}\text{C}$ спостерігається порушення психіки. Подальше зниження температури уповільнює кругообіг, обмін речовин, а при температурі тіла нижче $+25^{\circ}\text{C}$ зупиняється дихання.

У мешканців північних районів обмін речовин інтенсивний. Основну частину їхнього раціону становлять білки і жири.

У людей, які пристосувалися до вологого, холодного клімату й кисневої недостатності Півночі, також підвищений гемоглобін, високий вміст холестерину в плазмі крові та мінералізація кісток скелета, значно більший шар підшкірного жиру, який виконує функцію теплоізолятора).

Проте не всі люди мають однакову здатність до адаптації. У деяких осіб, в умовах Півночі, захисні механізми й адаптивна перебудова організму можуть спричинити **дезадаптацію** – низку паталогічних змін, які називають «полярною хворобою».

Одним з найважливіших чинників, який забезпечує адаптацію людини до умов Крайньої Півночі, є потреба організму в аскорбіновій кислоті (вітамін С). Вона підвищує стійкість організму до бактеріальних інфекцій, інтенсивності фагоцитозу і вироблення антитіл.

Доповнення учителя. Формування фенотипу визначають також взаємодія алельних (повне та неповне домінування, проміжний характер успадкування ознак) і неалельних (епістаз, комплементарність, полімерія) генів та їхня множинна дія.

На формування фенотипу людини також впливає позаядерна спадковість. Мітохондрії мають власний спадковий матеріал – кільцеву молекулу ДНК. Оскільки сперматозоїди не передають своїх мітохондрій при заплідненні, то до зиготи мітохондрії потрапляють з цитоплазмою яйцеклітини. Отже, ознаки, закодовані у генах мітохондрій, можуть проявлятися у фенотипах особин обох статей, однак успадковуються по материнській лінії.

V. Підведення підсумків уроку

Бесіда

- **Чи плідним для вас був цей урок?**
- **Для чого вам знадобляться знання, отримані на уроці?**

VI. Повідомлення домашнього завдання

Підготувати відповідь на запитання: *Які генетичні методи дослідження організму людини найбільше пояснюють вплив генотипу на прояв фенотипних ознак?*

Тема 2. Моногенне успадкування

Урок №4

Менделюючі ознаки людини

Мета: розширити поняття учнів про моногенний тип успадкування, дослідити закономірності моногенного успадкування та поглибити знання про менделюючі ознаки людини, які підпорядковуються або успадковуються за закономірностями, встановленими Г. Менделем; розвивати критичне мислення; формувати в учнів пізнавальний інтерес до медичної генетики.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики «Моногібридне схрещування», «Дигібридне схрещування», дидактичні моделі моногенного успадкування, збірники задач з основ генетики, мультимедійна презентація, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Актуалізація чуттєвого досвіду учнів

Робота з термінами і поняттями

1. Дайте визначення термінам і поняттям:

- успадкування;
- генотип;
- фенотип;
- алельні гени;
- неалельні гени.

II. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

За сучасними даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, із тисячі новонароджених у 42-65 виявляються моногенні захворювання, що мають менделюючий характер.

Серед загальної кількості спадкових хвороб значна частка успадковується відповідно до законів Менделя. Лише спадкових хвороб обміну речовин сучасна медицина нараховує понад 600. Усі вони переважно є вираженими менделюючими ознаками.

Які це ознаки? У чому суть менделюючих ознак людини та причини їх прояву?

III. Вивчення нового матеріалу

Лекція-презентація

План

1. *Типи успадкування менделюючих ознак.*
2. *Перший закон Г. Менделя*
3. *Другий закон Г. Менделя.*
4. *Гіпотеза чистоти гамет*
5. *Закономірності успадкування ознак.*

1. Моногенним називається такий тип успадкування, коли спадкова ознака контролюється одним геном. Досліджував закономірності моногенного успадкування видатний вчений Г. Мендель. Він експериментально обґрунтував наявність одиниць спадковості (спадкових задатків, спадкових факторів) і описав їх важливі властивості – дискретність, стабільність, специфічність алельного стану.

Менделюючі ознаки людини – це ознаки, які підпорядковуються або успадковуються за закономірностями, встановленими Г. Менделем. Моногенні – це такі спадкові захворювання, які визначаються одним геном, моногенно, тобто коли прояв захворювання визначається взаємодією алельних генів, один з яких домінує над іншими.

Розрізняють такі алельні гени:

Домінантний ген (алель) – ген, який проявляється у фенотипі гетерозиготного організму (варіант ознаки, що ним визначається, теж є домінантним).

Рецесивний ген (алель) – ген, який не проявляється у фенотипі гетерозиготного організму (визначає, відповідно, рецесивний варіант ознаки).

Домінантний і рецесивний алелі одного гена позначаються однаковою літерою латинського алфавіту, але домінантний алель пишуть великою літерою (**A**), а рецесивний – маленькою (**a**).

Гомозиготний організм (гомозигота) – диплоїдний організм, в обох гомологічних хромосомах якого містяться однакові алелі певного гена (наприклад, **AA** чи **aa**). Гомозигота характеризується, відповідно, гомозиготним генотипом. Гомозиготний генотип буває:

- гомозиготний домінантний – **AA**;
- гомозиготний рецесивний – **aa**.

Гомозиготний організм утворює один тип гамет за цим геном (**A** або **a**).

Гетерозиготний організм (гетерозигота) – диплоїдний організм, обидві гомологічні хромосоми якого містять різні алелі певного гена (**Aa**). Гетерозигота характеризується *гетерозиготним генотипом* – **Aa** й утворює два типи гамет за цим геном (**A** й **a**).

Гемізіготний організм – організм, генотип якого виражається не двома, а одним алелем, і цей алель завжди фенотипово проявляється, навіть тоді, коли він рецесивний.

Гемізіготними є гаплоїдні організми, а також диплоїдний гетерогаметний організм, але лише за тими генами, які локалізовані у статевих хромосомах. Наприклад, чоловіки (XY) є гемізіготними за генами гемофілії, дальтонізму, які локалізовані у негомологічній ділянці X-хромосоми, оскільки у них лише одна X-хромосома, а Y-хромосома цих генів не містить.

Узагальнюючи все вищезначене, розглянемо для прикладу алельну пару, що контролює стан кисті людини:

A – ген полідактилії (багатопалості, найчастіше шестипалості);

a – ген нормальної будови кисті (п'ятипалості).

Теоретично можливими є такі генотипи та фенотипи:

За фенотипом 3/4 особин (75%) мають домінують ознаку, а 1/4 (25%) – рецесивну. За генотипом 1/4 особин (25%) – домінують гомозиготи **AA**, 2/4 (50%) – гетерозиготи **Aa**, 1/4 (25%) – рецесивні гомозиготи **aa**.

Цитологічні основи другого закону: гібриди першого покоління F_1 (**Aa**) при мейозі утворюють яйцеклітини і спермії двох типів – **A** і **a**, поєднання яких при схрещуванні дає три типи зигот: **AA**, **aa**, **Aa**. Тому одноманітності у F_2 не може бути, бо в основі закону розщеплення лежить феномен незмішування алелів у гібридних організмів.

4. Гіпотеза чистоти гамет

Той факт, що рецесивна ознака, яка була відсутня у гібридів першого покоління F_1 , знову з'явилася у 1/4 гібридів другого покоління F_2 , Г. Мендель пояснив тим, що успадковуються не самі ознаки, а спадкові фактори (гени), які визначають розвиток цих ознак, і що ці фактори дискретні. У гібридів F_1 (**Aa**) є два складові фактори (алельні гени), один з них **A** відповідає за домінують ознаку, інший **a** – за рецесивну.

Отже, **алельні гени, знаходячись у гетерозиготному стані, не зливаються, не змінюють один одного і, не втрачаючи своєї індивідуальності, передаються у гамети. Гамети є «чистими»: вони несуть лише один з двох алелів певного гена.**

Ця закономірність була названа **гіпотезою «чистоти» гамет**, її цитологічну основу забезпечує механізм мейозу, який був відкритий значно пізніше законів Г. Менделя. Оскільки алельні гени знаходяться у гомологічних (парних) хромосомах, а при мейозі в кожен гамету потрапляє лише одна з гомологічних хромосом, відповідно – й один ген з цієї алельної пари.

5. Закономірності успадкування ознак

Ученим Г. Менделем відповідно до тогочасного рівня пізнання генетики були встановлені такі закономірності успадкування ознак:

- кожна ознака в організмі контролюється парою алелів певного гена;
- при мейозі кожна пара алелів розщеплюється і кожна гамета одержує по одному алелю з кожної пари;
- при утворенні чоловічих і жіночих гамет у кожен з них може потрапити будь-який алель із однієї пари разом з будь-яким алелем з іншої пари;
- кожний алель передається з покоління в покоління як дискретна незмінна одиниця спадковості;
- материнський і батьківський організм рівною мірою беруть участь у передаванні своїх спадкових факторів нащадкам. Нове покоління одержує не готові ознаки, а тільки спадкові фактори – по одному алелю (для кожної ознаки) від кожної батьківської особини.

V. Осмислення теоретичного матеріалу

Отже, ознайомившись із типами успадкування менделюючих ознак, який висновок можна зробити?

VI. Підведення підсумків уроку

Рефлексія

- **Що цікавого було на уроці?**
- **Що тобі діалося легше, що складніше?**
- **Знання, які ти отримав сьогодні, потрібні тобі?**

VII. Повідомлення домашнього завдання

Підготувати відповіді на запитання:

1. Що принципово нового вніс Г. Мендель у вивчення успадкування?
2. Пояснить, чому при випадковому розподілі гамет співвідношення нащадків завжди 3:1?

Урок №5

Аутосомно-домінантний тип успадкування

Мета: розкрити сутність аутосомно-домінантного типу успадкування; визначити, які патологічні та непатологічні ознаки можуть успадковуватися за даного типу успадкування; розвивати в учнів аналітичне та критичне мислення.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, дидактичні моделі моногенного успадкування, збірники задач з основ генетики.

Хід уроку

I. Актуалізація опорних знань і чуттєвого досвіду учнів

1. Визначте, які сорти гамет утворює організм:
 - гомозиготний-домінантний;
 - гомозиготний-рецесивний;
 - гетерозиготний;
 - гемізиготний.
2. Сформулюйте перший закон Г. Менделя.
3. Визначте, як відбувається розщеплення ознак за фенотипом у гібридів другого покоління при моногенному успадкуванні.

II. Вивчення нового матеріалу

Розповідь учителя

1. Аутосомно-домінантний тип успадкування

Унаслідок того, що доміантні гени, які викликають розвиток захворювання, у гомозиготному стані здебільшого летальні, то всі шлюби між здоровими і хворими відносяться до типу $Aa \times aa$, де A – доміантний ген, який визначає розвиток спадкового захворювання, a – рецесивний ген.

За цього типу успадкування переважають такі умови:

- кожна хвора людина має хворого одного з батьків;
- захворювання передається по спадковості; в поколіннях; хворі є у кожному поколінні;
- у здорових батьків діти будуть здоровими;
- хворіти можуть і чоловіки, і жінки однаково часто, оскільки ген локалізується в аутосомі;
- ймовірність народження хворої дитини, якщо хворий один з батьків, складає 50%.

Усі ознаки, успадкування яких узгоджується із закономірностями, встановленими Г. Менделем, є дискретними і контролюються одним геном

(моногенне успадкування). Актуальною для медичної практики є патогенність низки цих ознак.

Домінантні ознаки у людини

<i>Патологічні</i>	<i>Непатологічні</i>
Карликова хондродистрофія	Карі очі
Полідактилія (6 пальців і більше)	Темне волосся
Брахідактилія (короткопалість)	Косий розріз очей
Синдактилія (зрощення пальців)	Ніс з горбинкою
Нормальне зсідання крові	Широка щілина між різцями
Поліпоз товстої кишки	Зуби великі, виступають уперед
Нормальне сприймання кольору	Ямочки на щоках
Наявність пігментів у шкірі, волоссі	Білий локон волосся
Нормальне засвоєння фенілаланіну	Наявність ластовиння
Нормальне засвоєння галактози	Губи повні
Нормальне засвоєння фруктози	Краще володіння правою рукою
Еліптоцитоз (еліпсоподібна форма еритроцитів)	Кров резус-позитивна
	Здатність згортати язик трубочкою

Аутосомно-домінантному типу успадкування властиві такі ознаки:

- передавання захворювання з покоління до покоління (успадкування по вертикалі);
- передача захворювання від хворих батьків дітям;
- здорові члени сім'ї, як правило, мають здорових нащадків;
- обидві статі уражаються однаково часто.

Розглянемо приклади задач на аутосомно-домінантний тип успадкування:

1. У людини домінантний ген С обумовлює аномалію розвитку скелета – ключично-черепний дізостоз (зміна кісток черепа і редукція ключиць). Рецесивний ген детермінує нормальну будову скелета. Жінка з нормальною будовою скелета одружилась з чоловіком, хворим на ключично-черепний дізостоз. Дитина від цього шлюбу мала нормальну будову скелета. Чи можна за фенотипом дитини визначити генотип її батька?

Відповідь. Генотип батька Сс.

2. Анірідія успадковується як аутосомна домінантна ознака. Яка вірогідність народження здорових дітей у сім'ї, де один з батьків хворий на анірідію, а другий – здоровий? Відомо також, що у хворого батька цю аномалію мав тільки його батько.

Відповідь. Ймовірність народження дитини у цієї сім'ї без аномалій зору становить 50%.

3. Пенетрантність та експресивність гена

Діагностика аутосомно-домінантного типу успадкування іноді складає певні труднощі, що зумовлені такими властивостями, як **пенетрантність** (частота генотипного прояву гена, яка вимірюється частотою появи ознаки в

популяції) та **експресивність** (ступінь фенотипного прояву патологічної ознаки (захворювання) у носія мутантного гена.

Ці терміни були запропоновані російським вченим М.В. Тимофєєвим-Ресовським у 1925 році.

Розглядаючи дію генів, їх алелів необхідно враховувати і модифікуючий вплив середовища, у якому розвивається організм.

Пенетрантність значно коливається як серед доміантних, так і серед рецесивних генів. Поряд з генами, фенотип яких з'являється тільки за поєднання певних умов і досить рідкісних зовнішніх умов (*висока пенетрантність*), у людини є гени, фенотипний прояв яких відбувається за будь-яких поєднань зовнішніх умов (*низька пенетрантність*).

Пенетрантність вимірюється відсотком організмів з фенотипною ознакою від загальної кількості обстежених носіїв відповідного алеля.

Якщо ген регулярно визначає фенотипний прояв, то він має пенетрантність 100 відсотків. Проте деякі доміантні гени проявляються менш регулярно. Так, полідактилія має чітке вертикальне успадкування, але бувають пропуски поколінь. Доміантна аномалія – передчасне статеве дозрівання – властиве тільки чоловікам, проте іноді може передатися захворювання від чоловіка, який не страждав цією патологією. Пенетрантність показує, у якому відсотку носіїв гена виявляється відповідний фенотип. Так, у гомозигот шизофренія проявляється у 100% - *це повна пенетрантність*. Якщо в носіїв певного гена ознака виявляється тільки у частини особин – це *неповна пенетрантність*. Наприклад, шизофренія у гетерозигот складає 20%, цукровий діабет – 20%, уроджений вивих стегна – 25%.

Отже, пенетрантність залежить від генів, від середовища, від того й іншого. Таким чином, це не константна властивість гена, а функція генів у певних умовах середовища.

При доміантних спадкових захворюваннях експресивність може коливатися. В одній і тій самій родині можуть проявлятися спадкові хвороби за преребігом від легких, ледь помітних до тяжких: різні форми гіпертонії, шизофренії, цукрового діабету тощо.

III. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Бесіда

1. Як ви розумієте вертикальний принцип успадкування досліджуваної ознаки?
2. Визначте, де розташований ген досліджуваної ознаки при аутосомно-доміантному успадкуванні?
3. Що таке повна і неповна пенетрантність?
4. Що таке експресивність?

IV. Підведення підсумків уроку

Рефлексія

- **Чи цікаво тобі було на уроці?**
- **Що було найбільш захопливим?**
- **Знання, які ти отримав сьогодні, потрібні тобі?**

- *Твої побажання вчителю.*

V. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати теоретичний матеріал уроку і відповісти на запитання:

1. Які патологічні ознаки успадковуються за аутосомно-домінантним типом?
2. Якщо один з батьків або обоє хворі, чи може народитися у них здорова дитина?

Підготувати доповідь (за бажанням) про відкриття явищ пенетрантності та експресивності.

Урок №6

Аутосомно-рецесивний тип успадкування. X-зчеплений (домінантний і рецесивний) та Y-зчеплений тип успадкування

Мета: продовжувати формувати в учнів поняття про менделюючі ознаки людини та аутосомно - рецесивний X-зчеплений (домінантний і рецесивний), Y-зчеплений типи успадкування; формувати вміння вчитися – виконувати розумові операції, зокрема аналізувати причини появи певних успадкувань.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, дидактичні моделі моногенного успадкування, збірники задач з основ генетики.

Хід уроку

I. Актуалізація чуттєвого досвіду учнів

1. Які типи успадкування вам відомі?
2. Що таке менделюючі ознаки людини?
3. Які ознаки характерні для аутосомно-домінантного типу успадкування?

II. Мотивація навчальної діяльності, повідомлення теми й завдань уроку

В Японії та Індії існують цілі ізольовані популяції з яскраво вираженим генетичним тягарем («шкідливими» мутаціями). У чому причина?

III. Вивчення нового матеріалу

Розповідь з елементами бесіди

1. Аутосомно-рецесивний тип успадкування

Якщо рецесивні гени локалізуються в аутосомах, то проявляються вони тільки у разі шлюбу двох гетерозигот або гомозигот за рецесивним алелем. Існують три варіанти шлюбів:

1. **aa**×**aa** – всі діти хворі;
2. **Aa**×**aa** – 50% дітей будуть хворими, 50% фенотипно здорові, але є носіями мутантного гена;
3. **Aa**×**Aa** – 25% дітей будуть хворими, 75% фенотипно здорові, але 50% з них є носіями патологічного гена.

Рецесивні ознаки у людини

<i>Патологічні</i>	<i>Непатологічні</i>
Нормальний скелет П'ятипалість	Блакитні очі Світле волосся

<p>Нормальна будова пальців Гемофілія Відсутність поліпозу Дальтонізм (кольорова сліпота) Альбінізм (відсутність пігментів) Фенілкетонурия Галактоземія Фруктозурия Нормальна форма еритроцитів</p>	<p>Прямий розріз очей Прямий ніс Вузька щілина між різцями або відсутність її Звичайна форма і розміщення зубів Відсутність ямочок Рівномірною пігментація волосся Відсутність ластовиння Губи тонкі Краще володіння лівою рукою Кров резус-негативна Нездатність згортати язик трубочкою</p>
---	---

Частота виникнення аутосомно-рецесивного захворювання знаходиться у прямій залежності від ступеня поширеності мутантного гена. Ймовірність рецесивних спадкових хвороб особливо зростає в ізолятах та популяціях, у яких багато близькородинних шлюбів. Це зумовлено тим, що тут «концентрація» гетерозиготного носійства вища, ніж у загальній популяції.

Головними напрямками профілактики моногенних хвороб за ауто-рецесивним типом є: а) виявлення гетерозиготних носіїв патологічного гена; б) широка мережа медико-генетичної консультації; в) запобігання спорідненим шлюбом.

Розглянемо приклади задач на аутосомно-рецесивний тип успадкування; на Х-зчеплений домінуючий тип успадкування; на Y-зчеплений тип успадкування.

1. У людини ген однієї з форм спадкової глухонімоти є рецесивним щодо гена нормального слуху. Глухоніма жінка вийшла заміж за чоловіка з нормальним слухом. Їхня дитина – глухоніма. Визначте генотип жінки, її чоловіка і дитини

Відповідь. Генотип жінки – **aa**; її чоловіка – **Aa**; дитини – **aa**.

2. Наявність пігменту у волоссі людини домінує над альбінізмом (відсутність пігменту). Чоловік і дружина гетерозиготні за пігментацією Чи можливе народження у них дитини-альбіноса?

Відповідь. Ймовірність народження дитини-альбіноса у цьому шлюбі становить 25%.

При аутосомному успадкуванні ген досліджуваної ознаки розташований в аутосомі (нестатевій хромосомі).

Ознаки аутосомно-рецесивного типу успадкування:

- відносно невелика кількість хворих у родоводі навіть при достатній кількості нащадків (успадкування за горизонталлю родоводу);
- чоловіки і жінки успадковують хворобу однаково часто;
- батьки хворої дитини частіше фенотипно здорові, але є гетерозиготними носіями мутантного гена;

- мутантний рецесивний ген (**a**) фенотипно проявляється лише в гомозиготному стані (**aa**);

- ймовірність народження хворих дітей зростає в родинних шлюбах.

2. X-зчеплений домінантний тип успадкування:

- хворіють переважно особи жіночої статі;
- у хворого батька ($X^A Y$) усі дочки будуть хворі, а всі сини – здорові;
- якщо мати хвора ($X^A Y^a$), то ймовірність народження хворої дитини становить 50%.

3. Гіпоплазія емалі спадкується як зчеплена з X-хромосою домінантна ознака. У сім'ї, де обоє батьків мають гіпоплазію емалі, народився син з нормальними зубами. Чи буде здоровим їхній другий син?

Відповідь. Ймовірність народження другого сина в сім'ї з нормальними зубами – 25%, з гіпоплазією емалі зубів теж 25%.

3. X-зчеплений рецесивний тип успадкування:

- хворіють переважно особи чоловічої статі;
- відсутня передача ознаки від батька до сина;
- гетерозиготна жінка (носій) передає мутантний рецесивний ген половині своїх синів, які будуть хворі, і половині своїх дочок, які фенотипово здорові, але будуть носіями.

- ознака хворої матері передається її синам у 100% випадків.

4. Дочка гемофіліка виходить заміж за сина іншого гемофіліка, причому наречений і наречена не хворі на гемофілію. Визначте ймовірність народження хворої дитини.

Розв'язання

Дочка гемофіліка отримала від батька X-хромосому з рецесивним алелем гемофілії h , але оскільки вона не є хвора, значить, її друга X-хромосома несе домінантний алель H . Таким чином, генотип нареченої $X^H X^h$. Наречений отримав від батька Y-хромосому, від матері X-хромосому з алелем H , а його генотип – $X^H Y$.

P	$\text{♀} X^H X^h$	x	$\text{♂} X^H Y$	
Гамети	X^H	X^h	X^H	Y
F ₁	$X^H X^H$	$X^H X^h$	$X^H Y$	$X^h Y$
	нормальна	нормальна	нормальна	гемофілік

Відповідь. Ймовірність народження хворої дитини 1/4.

4. Y-зчеплений тип успадкування:

- хворіють виключно особи чоловічої статі;
- ознака хворого батька передається його синам у 100% випадків.

5. Надмірне оволосіння вушних раковин (гіпертрихоз) зумовлене геном, локалізованим у Y-хромосомі. Яка ймовірність народження дитини з такою ж ознакою, якщо її має батько?

Відповідь. В усіх синів цієї родини з віком будуть виявлятися ознаки гіпертрихозу. Ймовірність народження хлопчика у цієї родини становить 50%.

IV. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Бесіда

1. Які ознаки характерні для аутосомно-рецесивного успадкування?
2. У чому полягає відмінність Х-зчепленого (домінантного, рецесивного), Y-зчепленого успадкування від аутосомного?

V. Узагальнення і систематизація знань

Бесіда, відповідь на проблемне запитання, поставлене на початку уроку

У чому причина того, що в Японії і Індії існують ізольовані популяції з яскраво вираженим генетичним вантажем («шкідливими» мутаціями)?

VI. Підведення підсумків уроку

Інтерактивна вправа «Результат»

Учні по черзі роблять висновок про те, чого вони навчилися на уроці, якого результату досягли, вирішуючи проблемну ситуацію.

VII. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати теоретичний матеріал конспекту. Підготувати повідомлення (за бажанням) про спадкові хвороби за аутосомним типом успадкування.

Урок №7

Практична робота №1

Тема. Розв'язування задач на закони спадковості

Мета: поглибити знання генетичних закономірностей, сформувати вміння користуватися генетичною символікою при розв'язуванні задач на закони спадковості.

Обладнання та матеріали: таблиці з генетики «Зчеплене успадкування», «Генетика статі», збірник задач до курсу за вибором «Генетика людини з основами медичної генетики».

Хід уроку

I. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Бесіда

- Розкрийте поняття «менделюючі ознаки людини».
- Які вам відомі спадкові хвороби за аутосомним типом успадкування?
- Які ознаки характерні для аутосомно-рецесивного успадкування?
- У чому полягає відмінність Х-зчепленого (домінантного, рецесивного), Y-зчепленого успадкування від аутосомного?
- Які патологічні ознаки успадковуються за аутосомно-домінантним типом?

Завдання уроку.

1. Опанувати знаннями генетичних закономірностей успадкування.
2. Навчитися розв'язувати різні типи генетичних задач на закони спадковості.

II. Виконання практичної роботи

Хід роботи

Завдання. Роз'яжіть задачі на різні типи успадкування.

I варіант

1. Ахондроплазія передається як домінантна аутосомна ознака. У сім'ї, де обоє батьків хворіють на ахондроплазію, народилась здорова дитина. Яка ймовірність того, що наступна дитина у цій сім'ї теж буде здоровою?

Відповідь. Ймовірність народження наступної дитини в сім'ї з нормальною будовою скелета становить 25%.

2. Синдактилія успадковується як домінантна аутосомна ознака. Яка ймовірність народження дітей зі зрослими пальцями у сім'ї, де один з батьків гетерозиготний за аналізованою ознакою, а інший має нормальну будову пальців?

Відповідь. Ймовірність народження дитини з аномалією – 50%.

X-зчеплений домінантний тип успадкування

3. У людини домінантний ген Р, що визначає стійкий рахіт, зчеплений зі статтю. Яка ймовірність народження хворих дітей у жінки, гетерозиготної за геном рахіту?

Відповідь. Ймовірність народження хворої дитини становить 50%.

X-зчеплений рецесивний тип успадкування

4. Ахондроплазія передається як домінантна аутосомна ознака. У сім'ї, де обоє батьків хворіють на ахондроплазію, народилась здорова дитина. Яка ймовірність того, що наступна дитина у цій сім'ї теж буде здоровою?

Відповідь. Ймовірність народження наступної дитини в сім'ї з нормальною будовою скелета становить 25%.

II варіант

X-зчеплений рецесивний тип успадкування

1. Синдактилія успадковується як домінантна аутосомна ознака. Яка ймовірність народження дітей зі зрослими пальцями у сім'ї, де один з батьків гетерозиготний за аналізованою ознакою, а інший має нормальну будову пальців?

Відповідь. Ймовірність народження дитини з аномалією – 50%.

X-зчеплений домінантний тип успадкування

2. У людини домінантний ген Р, що визначає стійкий рахіт, зчеплений зі статтю. Яка ймовірність народження хворих дітей у жінки, гетерозиготної за геном рахіту?

Відповідь. Ймовірність народження хворої дитини становить 50%.

X-зчеплений рецесивний тип успадкування

3. У людини відсутність потових залоз зумовлена рецесивною алеллю, локалізованою в Х-хромосомі. Чоловік, у якого відсутні потові залози, одружився зі здоровою жінкою, гетерозиготною за цією ознакою. Визначте ймовірність народження дітей з нормальними потовими залозами.

Відповідь. Ймовірність народження дитини з нормальними потовими залозами становить 50% для дівчаток і 50% для хлопчиків.

Y-зчеплений тип успадкування

Ознаки, зчеплені з Y-хромосомою, передаються від батька до сина і зустрічаються тільки в осіб чоловічої статті. Такі ознаки називаються голандричними.

4. У людини трапляється дуже рідка аномалія – іхтіоз. У родовах, де він простежується, хворі тільки чоловіки. Всі сини хворого батька обов'язково хворі. Жінки іхтіозом не хворіють і не передають цю хворобу дітям. Яка ймовірність народження дитини з фенотипом батька? Як успадковується іхтіоз?

Відповідь. Зчеплено зі статтю через Y-хромосому. В усіх синів цієї родини буде виявлений іхтіоз. Ймовірність народження хлопчика у родині становить 50%.

Висновки

Формулювання підсумків роботи за результатами практичної роботи.

III. Підведення підсумків уроку

Бесіда

- **Які завдання ми ставили до уроку?**
- **Чи виконали ми ці завдання?**
- **Яку цінність мав для вас урок?**

IV. Повідомлення домашнього завдання

Підготувати відповіді на олімпіадні запитання та тести.

Додаток 1.

Підсумковий тест до теми:

1. Генотип – це:

А система генів певного організму;

Б набір генів гамет;

В сукупність генів популяції людини;

Г сукупність зовнішніх і внутрішніх ознак організму;

Д гаплоїдний набір хромосом.

2. Фенотип – це:

А набір хромосом соматичної клітини організму;

Б система генів певного організму;

В сукупність ознак, що зумовлюються тими генами, які розміщені в аутосомах;

Г система зовнішніх та внутрішніх ознак і властивостей організму, які формуються в ході його індивідуального розвитку;

Д набір генів гамет.

3. Ділянку хромосоми, в якій розташований ген, називають:

А кінетохором;

Б локусом;

В кодоном;

Г центромерою;

Д нуклеотидом.

4. Алельні гени розташовані в:

А однакових локусах негомологічних хромосом;

Б різних локусах гомологічних хромосом;

В парі негомологічних хромосом;

Г різних парах хромосом;

Д однакових локусах гомологічних хромосом.

5. Ген – це:

А ділянка молекули РНК, у якій закодована інформація про первинну структуру поліпептиду;

Б ділянка молекули ДНК, у якій закодована інформація про послідовність нуклеотидів;

В ділянка молекули РНК, у якій закодована інформація про вторинну структуру поліпептиду;

Г ділянка молекули ДНК, у якій закодована інформація про вторинну структуру поліпептиду;

Д ділянка молекули ДНК (у деяких вірусів – РНК), у якій закодована інформація про первинну структуру поліпептиду, молекули рРНК або тРНК.

6. Співвідношення фенотипів у випадку схрещування двох гетерозигот Аа × Аа при повному домінуванні буде таким:

А 1:1;

Б 1:2:1;

В 3:1;

Г 2:1;

Д 1:1:1:1.

7. Співвідношення генотипів у випадку схрещування двох гетерозигот Аа × Аа буде таке:

А 1:1;

Б 1:2:1;

В 1;

Г 2:1;

Д 1:1:1:1.

8. Якщо при схрещуванні відбулося розщеплення за фенотипом 1:1, генотипи батьківських форм, які брали участь у ньому, будуть такі:

А Аа × аа;

Б Аа × Аа;

В АА × АА;

Г аа × аа;

Д АА × аа.

9. Ознака, що успадковується за законами Менделя, визначається:

А зчепленими генами;

Б варіантом одного і того ж алеля;

В двома взаємодіючими неалельними генами;

Г двома і більше взаємодіючими неалельними генами;

Д явищем проміжного успадкування.

10. Серед наведених ознак за законами Менделя у людини успадковується:

А альбінізм;

Б маса тіла;

В зріст;

Г групова належність крові;

Д синдром Дауна.

11. Ймовірність народження другої дитини з фенілкетонурією в сім'ї, де батьки здорові, а перша дитина хвора на фенілкетонурію, становить:

- А 0%;
- Б 100%;
- В 50%;
- Г 25%;
- Д 75%.

12. Вірогідність народження хворої дитини в сім'ї, де мати хвора на парагемофілію (аутосомно-рецесивна патологія), а батько гомозиготний за рецесивним алелем гена, який зумовлює цю хворобу, буде такою:

- А 50%;
- Б 75%;
- В 25%;
- Г 100%;
- Д 0%.

13. Вірогідним народження дитини-альбіноса (аутосомно-рецесивна патологія) в сім'ї, де батько здоровий із гетерозиготним генотипом, а мати хвора, становить:

- А 50%;
- Б 25%;
- В 100%;
- Г 0%;
- Д 75%.

14. Виберіть тип шлюбу, що супроводжуватиметься резус-конфліктом:

- А ♀ Rh Rh × ♂ Rh Rh;
- Б ♀ Rh Rh × ♂ Rh rh;
- В ♀ Rh rh × ♂ Rh rh;
- Г ♀ rh rh × ♂ rh rh;
- Д ♀ rh rh × ♂ Rh Rh.

Задачі та вправи

1. Синдактилія (зрощення пальців) зумовлюється домінантним геном, який протидіє розділенню пальців під час ембріогенезу. Жінка з таким дефектом двічі була в шлюбі; обоє чоловіків мали нормальні пальці. Від обох шлюбів у неї є діти, частина з яких має зрощені пальці, решта – вільні. Складіть генетичні схеми шлюбів і визначте генотипи жінки та її чоловіків.

2. Структура інтерферону закодована у людини у двох генах, один з яких знаходиться в хромосомі 2, інший – у хромосомі 5. Чи можна вважати ці гени алельними? Відповідь обґрунтуйте.

3. У чоловіка й жінки, які страждають на спадкову хворобу брахідактилію (вкорочення пальців), народилася дитина з нормальними пальцями. Домінантним чи рецесивним є ген, що зумовлює брахідактилію?

4. Хондродистрофія (одна з форм карликовості) зумовлюється домінантним геном, який у гомозиготному стані призводить до ранньої загибелі ембріона. Брахідактилія (короткопалість) зумовлюється домінантним геном,

який у гомозиготному стані призводить до інвалідності через недорозвинення кінцівок. Родина, де жінка має нормальний зріст, але вкорочені пальці, а чоловік – нормальні пальці, але страждає на хондродистрофію, очікує народження дитини. Яка ймовірність того, що вона буде здоровою?

Олімпіада для допитливих

1. Відомо, що ген серпоподібної анемії рецесивний. Хворі на цю хворобу люди помирають ще в молодому віці, не залишаючи потомства. Чому ж тоді в ході еволюції цей ген залишився і не зник взагалі?

2. Амавротична ідіотія Тея-Сакса – смертельне ураження нервової системи – аутосомно-рецесивне захворювання. Перша дитина, хлопчик, у подружжя помер від цієї хвороби. Яка ймовірність, що і у другої дитини – дівчинки буде ця хвороба?

3. Обидва члени подружжя здорові. Старша дочка хворіє на фруктозурію, молодша – на муковісцидоз (обидві хвороби мають рецесивну природу). Укажіть ймовірність народження дитини без цих хвороб.

4. У резус-позитивної гетерозиготної жінки і резус-негативного чоловіка народилася резус-негативна дитина. Яка ймовірність того, що наступна дитина буде резус-позитивною і що виникне резус-конфлікт між матір'ю і плодом?

5. У здорового подружжя двоє дітей хворіють на фенілкетонурію. Яка ймовірність народження здорової дитини у цій сім'ї?

Відповіді на задачі та вправи

1. Генотипи обох чоловіків гомозиготні рецесивні, жінки – гетерозиготні.

2. Ні, бо вони локалізуються у негомологічних хромосомах.

3. Домінантний, бо проявився у гетерозиготному стані.

4. Жінка не має гена хондродистрофії і гетерозиготна за геном брахідактилії, чоловік – гетерозигота за геном хондродистрофії і не має гена брахідактилії. Ймовірність народження здорової дитини – суто рецесивної гомозиготи – становить 25%.

Відповіді на олімпіадні завдання

1. Ген мігрує з покоління в покоління у гетерозиготному генотипі.

2. Хвора дитина гомозиготна за рецесивним геном, відповідно обоє батьків – гетерозиготні. Ймовірність народження хворої дитини – 25%. Та обставина, що діти різної статі, значення не має, так як ген, з яким пов'язана ця хвороба, знаходиться в аутосомах.

3. 9/16. Задача ілюструє закон незалежного успадкування ознак, де розщеплення за фенотипом 9:3:3:1.

4. Ймовірність народження наступної дитини резус-позитивної – 50%; резус-конфлікту – 0%, тому що резус-конфлікт виникає лише між Rh^- - матір'ю і Rh^+ - плодом. Хвора дитина – генотип aa ; оскільки батьки здорові, то вони гетерозиготні носії. Ймовірність народження здорової дитини становить 75%.

Тема 3. Взаємодія генів та їх прояв при різних типах успадкування

Урок №8

Основні групи взаємодії генів. Форми взаємодії між алельними генами. Множинний алелізм

Мета: поглибити знання про основні групи взаємодії генів та про форми взаємодії між алельними генами; познайомити з особливостями, які властиві множинним алелям; біологічним і практичним значенням множинного алелізму; формувати вміння розв'язувати генетичні задачі.

Наочність та обладнання: таблиці «Моногібридне схрещування», «Дигібридне схрещування», «Проміжне успадкування ознак», додаткова література, мультимедійна презентація, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Термінологічне лото

Приклади термінів: *фенотип, генотип, ген, алель, алельні гени, гомологічні хромосоми, гомозигота, гетерозигота, домінуючий стан ознаки, рецесивний стан ознаки.*

III. Мотивація навчальної діяльності, повідомлення теми й завдань уроку

До складу генотипу входить велика кількість генів, які функціонують і взаємодіють як цілісна система. Г. Мендель у своїх дослідках виявив тільки одну форму взаємодії між алельними генами – повне домінування одного алеля і повну рецесивність іншого. Генотип організму не можна розглядати як просту суму незалежних генів, кожен з яких функціонує поза зв'язком з іншими. Фенотипові прояви тієї або іншої ознаки є результатом взаємодії багатьох генів.

Запитання:

- Які ж основні групи взаємодії генів Вам відомі?
- Які форми взаємодії між алельними генами Вам відомі?
- Яке біологічне значення має множинний алелізм?

IV. Вивчення нового матеріалу

Лекція-презентація

Відомі дві основні групи взаємодії генів: взаємодія між *алельними генами* і взаємодія між *неалельними генами*. Проте слід розуміти, що це не фізична взаємодія самих генів, а взаємодія первинних і вторинних продуктів, які зумовлюють ту чи іншу ознаку. У цитоплазмі відбувається взаємодія між білками-ферментами, синтез яких визначається генами, або між речовинами, які утворюються під впливом цих ферментів. Можливі такі типи взаємодії:

1) для утворення певної ознаки необхідна взаємодія двох ферментів, синтез яких визначається двома неалельними генами;

2) фермент, який синтезується за участю одного гена повністю пригнічує або інактивує дію ферменту, утвореного іншим неалельним геном;

3) два ферменти, утворення яких контролюється двома неалельними генами, впливають на одну ознаку або на один процес так, що їх сумісна дія призводить до виникнення і підсилення прояву ознаки.

Взаємодія генів

Гени, які займають ідентичні (гомологічні) локуси у гомологічних хромосомах, називаються алельними. Як правило, один ген має два алеля. Відомі такі форми взаємодії між алельними генами: *повне домінування, неповне домінування, кодомінування, наддомінування*.

Основна форма взаємодії - *повне домінування*, яке вперше описано Г. Менделем. Суть його полягає у тому, що у гетерозиготному організмі прояв одного з алелів домінує над проявом іншого. За повного домінування розщеплення за генотипом 1:2:1 не співпадає з розщепленням за фенотипом – 3:1. У медичній практиці з двох тисяч моногенних спадкових хвороб, у майже половини має місце домінування прояву патологічних генів над нормальними. У гетерозигот патологічний алель проявляється у більшості випадків ознаками захворювання (домінантний фенотип).

Неповне домінування – така форма взаємодії, коли у гетерозиготного організму (Aa) домінантний ген (A) неповністю пригнічує рецесивний ген (a), внаслідок чого проявляється проміжна між батьківськими ознака. Тут розщеплення за генотипом і фенотипом співпадає і складає 1:2:1.

При кодомінуванні в гетерозиготних організмів кожний з алельних генів викликає формування залежного від нього продукту, тобто виявляються продукти обох алелей. Класичним прикладом такого прояву є система груп крові, зокрема система АВО, коли еритроцити людини несуть на поверхні антигени, що контролюються двома алелями. Така форма прояву носить назву кодомінування. Так, ген I^A визначає утворення в еритроцитах антигену А, тоді як ген I^B зумовлює утворення антигену В. Люди гетерозиготні за цими генами $I^A I^B$, містять в еритроцитах як антиген А, так і антиген В.

Наддомінування – коли домінантний ген у гетерозиготному стані виявляється сильніше, ніж у гомозиготному. Так, у дрозофіли при генотипі AA – нормальна тривалість життя; Aa – подовжена тривалість життя; aa – летальний наслідок.

Множинний алелізм. У кожного організму є лише по два алельних гени. Разом з тим, нерідко, у природі, кількість алелів може бути більше двох. Різні стани одного і того ж гена виникають у результаті мутацій. Різноманітні стійкі стани одного і того ж гена, що займає певний локус у хромосомі, представлені як у вигляді нормальної алелі, так і у вигляді мутації, одержали назву множинних алелей. Множинні алелі позначаються однією літерою з різними індексами, наприклад, I^O , I^A , I^B ; або A , A_1 , A_2 , A_3 . Алельні гени локалізуються в однакових ділянках гомологічних хромосом. Оскільки у каріотипі завжди присутні по дві гомологічних хромосоми, то і при множинних алелях кожний організм може мати одночасно лише по два однакових або різних алелей. У статеву клітину потрапляє тільки по одному із них.

Для множинних алелей характерний вплив усіх алелей на одну і ту ж ознаку. Відмінність між ними полягає лише в ступені розвитку ознаки.

Другою особливістю є те, що в соматичних клітинах або в клітинах з диплоїдним набором хромосом міститься максимум по дві алелі з декількох, оскільки вони розташовані в одному і тому ж локусі хромосоми.

За характером домінування алеломорфні ознаки розміщуються у послідовному ряду: частіше нормальна, незмінена ознака домінує над другою, ген ряду рецесивний щодо першого, проте домінує над наступним і так далі. Одним із прикладів прояву множинних алелів у людини є групи крові системи АВО.

Вивчення мутацій серії множинних алелей дало змогу з'ясувати, що:

- будь-яка алель такої серії може виникати мутаційно безпосередньо з алелі дикого типу або будь-якої іншої алелі даної серії;
- будь-яка алель серії може мутувати в іншу як у прямому, так і у зворотному напрямках;
- кожна з алелей серії має свою характерну частоту мутування;
- серії множинних алелей у різних локусах можуть мати різне число алелей.

Спадкування серії множинних алелей підкоряється менделівським законам. При цьому встановлено, що:

- серія множинних алелей у кожного диплоїдного організму може бути представлена одночасно тільки двома різними її алелями. Наприклад: Aa_1 , Aa_2 , a_1a_2 , a_1a_3 , a_2a_3 тощо;
- кожна з алелей серії може повністю або частково домінувати над іншою її алеллю, наприклад: $A > a_1 > a_2 > a_3$ і т. д.;
- алелі однієї серії діють на одну й ту ж ознаку; одночасна їх дія може мати множинний ефект.

Таким чином, дослідження множинного алелізму дало змогу з'ясувати, що ген як спадкова одиниця може мутувати у ряд станів.

Множинний алелізм має важливе біологічне і практичне значення, оскільки підсилює комбінативну мінливість, особливо генотипу.

V. Осмислення матеріалу, вивченого на уроці

Інтерактивна вправа «Мозковий штурм»

1. У якому випадку проявляється проміжний прояв ознаки?
2. Якщо домінантний ген у гетерозиготному стані проявляється сильніше, ніж у гомозиготному стані, то це свідчить про.....
3. Яка взаємодія генів проявляється, якщо у визначенні ознаки беруть участь не два алельних гени, а декілька?
4. У людей з IV групою крові проявляються аглютиногени А і В. Про який тип взаємодії алельних генів це свідчить?

VI. Підведення підсумків уроку

Рефлексія

- Що цікаво тобі було на уроці?
- Що було найбільш захопливим?
- Що тобі далось легше, що складніше
- Знання, які ти отримав сьогодні, потрібні тобі?

VII. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати теоретичний матеріал.

Розв'язати задачі:

1. Якими можуть бути діти від шлюбу юнака і дівчини з хвилястим волоссям, якщо кучеряве волосся – домінантна ознака, а пряме – рецесивна.
2. Батьки мають I і III групи крові. Які групи крові можуть бути у їхніх дітей?

Урок №9

Взаємодія неалельних генів

Мета: поглибити знання про типи взаємодії генів: компліментарність, епістаз, полімерія, плейотропія; формувати вміння вчитися – виконувати розумові операції й практичні дії.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, мультимедійний проектор, мультимедійна презентація, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Бесіда

1. Яка кількість алелей в популяції людей кодує групи крові системи АВО?
2. Що таке неповне домінування?
3. Що таке кодомінування?
4. Який тип взаємодії генів проявляється, коли один алельний ген пригнічує прояв іншого?
5. Що підвищує експресивність?
6. Який тип взаємодії генів, коли домінантний ген у гетерозиготному стані виявляється сильніше, ніж у гомозиготному?

III. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Правильність встановлених Г. Менделем закономірностей спадковості була підтверджена після 1900 року багатьма вченими, на дослідах з вивчення спадковості у рослин і тварин. Одночасно з'ясувалося, що одержані Г. Менделем кількісні співвідношення унаслідок розщеплення у потомстві гібридів були правильними в усіх тих випадках, коли кожен ген визначав розвиток однієї ознаки. Але тепер накопичено багато фактів, які вказують на те, що взаємозв'язки між генами і ознаками, які вони визначають, мають більш складний і різноманітний характер.

З'ясувалось, що, по-перше, один і той же ген може впливати на вияв кількох ознак, і, по-друге, відбувається взаємодія генів, коли одна і та ж спадкова ознака розвивається під впливом кількох з них. Таким чином, фенотипний вияв більшості ознак і властивостей організму визначається в онтогенезі взаємодією багатьох генів. Це відображається і на характері розщеплення гібридів різних схрещувань, особливо якщо батьківські форми відрізняються за кількома ознаками. Стало очевидним, що в організмі не існує

абсолютної незалежності генів один від одного, як вважав Г. Мендель. Було висунуто положення про складні зв'язки і взаємодію генів у системі генотипу, що виявляють себе у розвитку будь-якої ознаки організму.

Запитання:

- Які типи взаємодії неалельних генів Вам відомі?

IV. Вивчення нового матеріалу

Розповідь, з поясненням алгоритму розв'язання задач на взаємодію неалельних генів

Основними типами взаємодії неалельних генів є: комплементарна (доповнююча) дія; епістаз; полімерія; модифікуюча дія генів.

Комплементарна (доповнююча) дія генів

Комплементарна дія генів спостерігається у випадках, коли неалельні гени поодиноці не виявляють своєї дії, але у разі одночасної присутності в генотипі зумовлюють розвиток нової ознаки. При цьому ознака розвивається в результаті взаємодії двох ферментів, утворених під контролем двох неалельних генів.

Прикладом комплементарної взаємодії генів у людини може бути синтез захисного білка – інтерферону.

Алгоритм розв'язання задачі на комплементарну взаємодію генів

Утворення в клітинах людини специфічного білка – інтерферону - пов'язане з комплементарною взаємодією двох домінантних неалельних генів (А і В), локалізованих у різних хромосомах (А – в другій, В – у п'ятій). Батьки здорові, але дигетерозиготи за генами А і В. Визначте ймовірність народження здорових і хворих дітей.

Розв'язання:

Вводимо умовні позначення: А, а, В, в - гени, що визначають здатність людини утворювати білок – інтерферон.

Встановлюємо можливі генотипи і відповідні фенотипи людей, виходячи з умови задачі.

Складаємо родовід цієї сім'ї і знаходимо розв'язок задачі.

Дано:

А, а, В, в	гени, що визначають здатність людини утворювати білок – інтерферон
ААВВ	утворюють інтерферон, здорові
ААВв	утворюють інтерферон, здорові
ААвв	не утворюють інтерферон, схильні до хвороби
АаВВ	утворюють інтерферон, здорові
АаВв	утворюють інтерферон, здорові
Аавв	не утворюють інтерферон, схильні до хвороби
ааВВ	не утворюють інтерферон, схильні до хвороби
ааВв	не утворюють інтерферон, схильні до хвороби
аавв	не утворюють інтерферон, схильні до хвороби

Записуємо генотипи батьківських форм: ♂АаВв; ♀АаВв.

Складаємо схему схрещування:

P: ♀ AaBb x ♂ AaBb

Гамети AB, Ab, aB, ab

Гамети AB, Ab, aB, ab

F використовуємо решітку Пеннета

	AB	Ab	aB	ab
AB	AABb утворюють інтерферон, здорові	AABb утворюють інтерферон, здорові	AaBB утворюють інтерферон, здорові	AaBb утворюють інтерферон, здорові
Ab	AABb утворюють інтерферон, здорові	AAbb не утворюють інтерферон,	AaBb утворюють інтерферон, здорові	Aabb не утворюють інтерферон
aB	AaBB утворюють інтерферон, здорові	AaBb утворюють інтерферон, здорові	aaBB не утворюють інтерферон	AaBb утворюють інтерферон, здорові
ab	AaBb утворюють інтерферон, здорові	Aabb не утворюють інтерферон	aaBb не утворюють інтерферон	aabb не утворюють інтерферон

Утворюють інтерферон, здорові – $9/16=56,25\%$.

Не утворюють інтерферон, схильні до хвороби – $7/16=43,75\%$.

Відповідь. Ймовірність народження здорової дитини, здатної утворювати інтерферон, становить $56,25\%$. Ймовірність народження дитини, не здатної утворювати інтерферон, схильної до хвороби, становить $43,75\%$.

Зазначимо, що числові співвідношення при комплементарній взаємодії генів може бути не тільки $9:3:3:1$, але і $9:7$; $9:6:1$; $9:3:4$ (видозміни менделівського розщеплення). Відомі випадки, коли і домінантні, і рецесивні алелі обох генів характеризуються самостійними виявленнями. Відповідно до цього змінюється і характер розщеплення у F_2 . Розглянемо успадкування трьох типів забарвлення шерсті у кроликів: блакитного, чорного і білого. Білі кролики із червоною райдужною оболонкою очей (альбіноси) взагалі позбавлені пігменту. Унаслідок схрещування блакитних кроликів із білими, всі гібриди у F_1 виявилися чорними, а у F_2 спостерігається розщеплення у співвідношенні $9/16$ чорних: $3/16$ блакитних: $4/16$ білих.

Якщо проаналізувати це схрещування спочатку на наявність і відсутність пігменту, не беручи до уваги співвідношення кольорів, то можна прийти до висновку, що забарвлення домінує над альбінізмом, а у F_2 спостерігається розщеплення за фенотипом на 12 забарвлених ($9+3$) і 4 білих групи, тобто $3:1$. Водночас у F_2 відбувається розщеплення за забарвленням на 9 чорних і 3 блакитних ($3:1$). Гени можна позначити наступним чином:

A – наявність забарвлення
a – відсутність забарвлення

B – чорний колір
b – блакитний колір

Тоді вихідні кролики альбіноси є, очевидно, гомозиготними рецесивними за геном чорного забарвлення (aaBB). А блакитні кролики – гомозиготними за домінантним геном наявності забарвлення і рецесивним геном блакитного забарвлення (AAbb). У гібридів F₁ (AaBb) внаслідок взаємодії домінантних алелей обох генів розвивається чорне забарвлення шерсті. Таке ж забарвлення характерне і для 9/16 особин у F₂ з генотипами A-B-. Блакитними у F₂ виявляються кролики з генотипом A-bb, а білими – решта (aaB- і aabb), через відсутність у них гена A, який обумовлює утворення пігменту. Ген B, за відсутності гена A, не виявляє себе.

<p>P ♀ AAbb × ♂ aaBB Гамети: Ab ← aB F₁: AaBb – 100% чорні кролики</p>	<p>P ♀ AaBb × ♂ AaBb Гамети: AB, Ab, aB, ab F₂: 9A-B- : 3A-bb : 3aaB- : 1aabb чорні блакитні білі</p>
--	---

Епістаз

Епістаз (від грец. – зупинка, перешкода) – це пригнічення дії однієї алельної пари генів домінантним чи рецесивним геном другої, неалельної пари генів. Гени, що пригнічують дію інших, неалельних їм генів, називають епістатичними, або генами-супресорами, а ті, що пригнічуються – гіпостатичними генами. Молекулярно-генетичний механізм епістазу полягає в тому, що фермент, який утворюється під контролем гена-супресора, є інгібітором (гени-інгібітори в основному не детермінують розвиток певної ознаки, а лише пригнічують дію іншого гена). Він повністю пригнічує чи блокує дію ферменту, що контролюється гіпостатичним геном. Пригнічення можуть виконувати як домінантні, так і рецесивні гени (A>B; a>B; B>A; b>A;) і залежно від цього розрізняють епістаз домінантний і рецесивний.

Вважають, що деякі спадкові хвороби людей співпадають з групами крові, гаплотипами HLA та іншими, коли має місце епістатична взаємодія.

Якщо ген-супресор рецесивний, то виникає криптомерія (від грец. – таємний, прихований). У людини таким прикладом може бути «бомбейський феномен». У цьому випадку рідкісний рецесивний алель (x) у гомозиготному стані (xx) пригнічує активність гена I^B (який визначає B (III) групу крові системи ABO). Тому жінка з генотипом I^Bxx, фенотипно має I групу крові – 0 (I). При епістатичній взаємодії генів розщеплення за фенотипом в F₂ складає 13:3; 12:3:1 або 9:3:4 та інші.

Розщеплення 13:3

У людини є декілька форм спадкової короткозорості. Помірна форма (від 2,0 до 4,0) і висока (вище 5,0) передаються як аутосомні домінантні незчеплені

між собою ознаки (А. Малиновський, 1970). Причому в людей, котрі мають гени обох форм короткозорості, проявляється лише одна – висока.

Задача. У сім'ї, де мати короткозора, а у батька нормальний зір, народилося двоє дітей: у доньки проявилася помірною форма короткозорості, а у сина – висока. Яка ймовірність народження наступної дитини в сім'ї без аномалії, якщо відомо, що по материнській лінії короткозорістю страждав лише один з батьків?

Алгоритм розв'язання

Символами А і а та В і в позначаємо обидві форми короткозорості та нормального зору на рівні генів. Записуємо варіанти генотипів і відповідних фенотипів.

Дано:

А – ген помірної короткозорості

а- ген нормального зору

В- ген високої короткозорості

в – ген нормального зору

ААВВ – висока короткозорість

ААВв – висока короткозорість

ААвв – помірною короткозорість

АаВВ – висока короткозорість

АаВв – висока короткозорість

Аавв – помірною короткозорість

ааВВ – висока короткозорість

ааВв – висока короткозорість

аавв – нормальний зір

Складаємо схему родоводу і заносимо до нього дані умови задачі.

Визначаємо ймовірність народження наступної дитини з нормальним зором

Гамети		АВ		
		Ав		
		аВ		ав
		ав		
F	АаВв	ааВв	Аавв	аавв
	висока короткозорість		помірною короткозорість	нормальний зір
	50%		25%	25%

Відповідь. Ймовірність народження дитини в цій сім'ї з нормальним зором становить 25%.

Полімерія

Неалельні гени діють одночасно на формування однієї і тієї самої ознаки і називаються полімерними, або множинними. *Явище взаємодії неалельних множинних генів, що зумовлюють розвиток однієї і тієї самої ознаки, називається полімерією.*

Полімерні гени з однозначністю дії можуть визначати як кількісні, так і якісні ознаки (полігенні ознаки). До полігенних ознак відносять: врожайність пшениці, цукристість буряка, кількість і жирність молока великої рогатої худоби. Полігенне успадкування трапляється і в людей. Прикладом може бути успадкування кольору шкіри від найсвітлішої у європеїдів до найтемнішої у негроїдів. Зріст людини залежить, як мінімум, від 10 пар. Крім того, такі якості людини, як маса, тривалість життя, ступінь стійкості до інфекційних захворювань, основний обмін, артеріальний тиск тощо є кількісними ознаками.

Через те що полімерні гени діють на одну і ту саму ознаку, їх позначають однією літерою, а різні алельні пари відзначають цифрами. Найпростішим прикладом полімерії є успадкування зерна пшениці (специфічний генотип). Наприклад, деякі собаки з білою шерстю внаслідок схрещування з собаками, що мають коричневу шерсть, дають у F₁ білих цуценят, а у F₂ відбувається розщеплення у співвідношенні: 12/16 білих:3/16 чорних:1/16 коричневих. Якщо проаналізувати це схрещування за співвідношенням білого, чорного і коричневого забарвлення шерсті, то можна переконатись, що відсутність забарвлення у F₁ домінує над його наявністю, а у F₂ відбувається розщеплення 12:4 або 3:1.

Розщеплення за фенотипом на 3 чорних припадає 1 коричневий свідчить про те, що чорне забарвлення визначається домінантним геном, а коричневе – рецесивним. Тепер позначимо інгібітор – I, його відсутність - i, чорне забарвлення – A, коричневе – a. Тоді можна легко визначити генотипи вихідних форм і гібридів. Схематично це має такий вигляд:

P ♀ ПАА × ♂ ііаа Гамети: IA ia F₁: PiAa – 100% - білі цуценята	P ♀ PiAa × ♂ PiAa Гамети: IA, Ia, iA, ia F₂: 9I-A: 3I-aa: 3iiA-: 1ііаа 12 білих : 3 чорних : 1 коричневе
--	--

Розщеплення 13:3 за фенотипом у випадку епістазу відрізняється від розщеплення 12:3:1 тим, що в першому випадку домінантний інгібітор (I) і рецесивний алель основного гена (a) мають однаковий фенотипний ефект, а у другому випадку ці ефекти різні.

V. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Завдання. Розв'яжіть задачу:

У папуг алель A визначає жовтий колір пір'я, B – блакитний, при взаємодії A і B колір – зелений, особини з генотипом aabb – білі. При схрещуванні гетерозиготних особин із жовтим і блакитним пір'ям отримано 20 папуг. Скільки серед них білих?

VI. Підведення підсумків уроку

Рефлексія

- **Що нового ви відкрили для себе на сьогоднішньому уроці?**
- **Яку цінність мав для вас урок?**
- **Знання, які ви отримали сьогодні, потрібні вам?**

VII. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати текст навчального посібника (В. І. Соболев с. 695- 696).

Розв'язати задачу:

При схрещуванні білоплідного і зеленоплідного гарбузів у першому поколінні одержано 50% білоплідних і 50% жовтоплідних. Визначте генотипи батьків і гібридів.

Урок №10

Полігенне успадкування кількісних ознак. Плейотропія. Експресивність та пенетрантність генів

Мета: поглибити знання про полігенне успадкування кількісних ознак; поглибити уявлення про плейотропію, експресивність та пенетрантність генів.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, мультимедійний проектор, мультимедійна презентація, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Інтерактивна вправа «Так - ні»

1. За типом комплементарної взаємодії успадковуються:

- А забарвлення квіток у запашного горошку;
- Б групи крові у людини;
- В форма гребеня у курей;
- Г забарвлення та форма насіння у гороху;
- Д колір шерсті у кролів.

2. Гени, які пригнічують дію інших генів називають супресорами.

3. Епістаз – це пригнічення.

4. За типом епістазної взаємодії успадковуються:

- А забарвлення плодів у гарбуза;
- Б форма плодів гарбуза;
- В забарвлення пір'я у курей;
- Г забарвлення пір'я папуг;
- Д забарвлення цибулин у цибулі.

III. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

У ряді випадків у одного і того ж гена, залежно від усього генотипу і зовнішніх умов, можлива різна форма вияву фенотипу: від майже повної відсутності контрольованої геном ознаки до повної її відсутності. Відхилення від менделівських формул розщеплення, викликані неповним проявом функцій генів за даних умов, зустрічаються дуже часто. Неповний вияв функції гена може обумовлюватися неповною пенетрантністю і неповною експресивністю ознаки.

Бесіда

1. Яким чином визначається забарвлення шкіри у людей?
2. Що таке пенетрантність і експресивність?
3. Яке біологічне значення знань про пенетрантність і експресивність?

IV. Вивчення нового матеріалу

Лекція-презентація

Більшість кількісних ознак організмів визначається декількома неалельними генами (полігенами). Взаємодія таких генів у процесі формування ознаки називається полімерною. Існує два варіанти полімерії:

- кумулятивна полімерія;
- некумулятивна полімерія;

У випадку кумулятивної взаємодії дві або більше домінантних алелі однаковою мірою впливають на розвиток однієї і тієї ж ознаки. Тому полімерні гени прийнято позначати однією літерою латинського алфавіту з цифровим індексом, наприклад, A_1A_1 і a_1a_1 ; A_2A_2 і a_2a_2 ; A_3A_3 і a_3a_3 і т. д. Вперше однозначні фактори були виявлені шведським генетиком Нільсоном Еле (1908 р.) при вивченні успадкування кольору у зернівок пшениці. Було встановлено, що ця ознака залежить від двох полімерних генів, тому при схрещуванні домінантних і рецесивних дигомозигот – забарвленої ($A_1A_1 A_2A_2$) з безколірною ($a_1a_1 a_2a_2$) – у F_1 всі рослини дають забарвлені зернівки, хоча вони помітно світліші, ніж батьківські екземпляри, які мають червоне насіння. У F_2 при схрещуванні особин першого покоління виявляється розщеплення за фенотипом у співвідношенні 15:1, бо безколірними є лише рецесивні дигомозиготи ($a_1a_1 a_2a_2$). У пігментованих екземплярів інтенсивність кольору дуже коливається залежно від кількості отриманих ними домінантних алелів. Схематично це має такий вигляд:

A_1 – червоне забарвлення зернівки; a_1 – біле забарвлення зернівки; A_2 – червоне забарвлення зернівки; a_2 – біле забарвлення зернівки.		$A_1A_1A_2A_2$ – темно-червоне забарвлення; $A_1A_1 A_2a_2$ – червоне забарвлення; $A_1a_1A_2a_2$ – світло-червоне забарвлення; $A_1a_1a_2a_2$ – блідо-червоне забарвлення; $a_1a_1 a_2a_2$ – біле забарвлення.		
A_1A_2	$A_1A_1A_2A_2$ Темно-червоне	$A_1A_1A_2a_2$ Червоне	$A_1a_1A_2A_2$ Червоне	$A_1a_1A_2a_2$ Світло-червоне
A_1a_2	$A_1A_1A_2a_2$ Червоне	$A_1A_1a_2a_2$ Світло-червоне	$A_1a_1A_2a_2$ Світло-червоне	$A_1a_1a_2a_2$ Блідо-червоне
a_1A_2	$A_1a_1A_2A_2$ Червоне	$A_1a_1A_2a_2$ Світло-червоне	$a_1a_1A_2A_2$ Світло-червоне	$a_1a_1A_2a_2$ Блідо-червоне
a_1a_2	$A_1a_1A_2a_2$ Світло-червоне	$A_1a_1a_2a_2$ Блідо-червоне	$a_1a_1A_2a_2$ Блідо-червоне	$a_1a_1a_2a_2$ Біле

Темно-червоне забарвлення – 1/16 (6,25%);

Червоне забарвлення – 4/16 (25%);

Світло-червоне забарвлення – 6/16 (37,5%);

Блідо-червоне забарвлення – 4/16 (6,25%);

Біле забарвлення – 1/16 (25%)

Різні кількісні ознаки можуть контролюватись різною кількістю пар полімерних генів. Їх може бути 2,3,4 і більше.

Унаслідок накопичення таких доміантних генів їхня дія додається, тобто виникає кумулятивний ефект, тому взаємодію такого типу називають кумулятивною.

Некумулятивна полімерія

Гени з однозначною дією можуть визначати і якісні, тобто альтернативні ознаки. Прикладом може слугувати спадкування ознак оперення ніг у курей. Від схрещування порід, які мають оперені і неоперені ноги у F_1 з'являються курчата з опереними ногами. У F_2 відбувається розщеплення за фенотипом у співвідношенні: 15/16 з опереними ногами і 1/16 – з неопереними, тобто спостерігається два фенотипних класи.

Очевидно, порода з опереними ногами гомозиготна за двома парами доміантних алелей з однозначною дією ($A_1A_1 A_2A_2$), а порода з неопереними ногами має генотип ($a_1a_1 a_2a_2$). Гібриди F_1 мають генотип ($A_1a_1 A_2a_2$).

Доміантні алелі кожного з двох генів діють якісно одночасно, тобто визначають оперення ніг. Тому генотипи $A_1- A_2-$ (9/16), $A_1- a_2a_2$ (3/16) і $a_1a_1 A_2-$ (3/16) – відповідають фенотипу з опереними ногами, а генотип $a_1a_1 a_2a_2$ (1/16) – фенотипу з неопереними ногами. Схематично це має такий вигляд:

P ♀ $a_1a_1 a_2a_2$ × ♂ $A_1A_1 A_2A_2$	P ♀ $A_1a_1A_2a_2$ × ♂ $A_1a_1A_2a_2$
Гамети: a_1a_2 A_1A_2	Гамети: $A_1A_2, A_1a_2, a_1A_2, a_1a_2$
F₁: $A_1a_1A_2a_2$ – 100% опірені ноги	F₂: 9 A_1-A_2- : 3 $A_1- a_2a_2$: 3 $a_1a_1A_2-$: 1 $a_1a_1 a_2a_2$ 15/16 опірені ноги : 1/16 неопірені

У наведеному прикладі наявність у генотипі різної кількості доміантних генів однозначної дії не змінює вираженості ознаки. Достатньо однієї доміантної алелі будь-якого з двох генів, щоб спричинити розвиток ознаки. Тому такий тип взаємодії генів був названий некумулятивною полімерією.

Пігментація шкіри у людини визначається п'ятьма або шістьма полімерними генами. У корінних жителів Африки (негроїдної раси) переважають доміантні алелі. У представників європеїдної раси – рецесивні. Тому мулати мають проміжну пігментацію, але при шлюбах мулатів у них можлива поява як більш, так менш інтенсивно пігментованих дітей.

Багато морфологічних, фізіологічних і патологічних особливостей людини визначається полімерними генами: зріст, маса тіла, величина артеріального тиску. Розвиток таких ознак у людини підпорядковується загальним законам полігенного успадкування і залежить від умов середовища. У цих випадках спостерігається, наприклад, схильність до гіпертонічної хвороби, ожиріння тощо. Дані ознаки за сприятливих умов середовища можуть не проявлятися або проявлятися незначною мірою. Цим полігенно-спадковим ознакам відрізняються від моногенних. Змінюючи умови середовища, можна значною мірою забезпечити профілактику полігенних захворювань.

Плейотропія

Плейотропія (від грец. – більш численний; поворот, напрям). Плейотропна дія гена – це залежність кількох ознак від одного гена, тобто множинна дія одного гена. У людини відома спадкова хвороба арахнодактилія

(павучі пальці – дуже тонкі і довгі пальці) або хвороба Марфана. Ген, який відповідає за цю хворобу, викликає порушення розвитку кількох ознак: порушення будови кристалика, аномалії у серцево-судинній системі. Плейотропна дія гена може бути первинною і вторинною. При первинній плейотропії ген проявляє свій множинний ефект. Наприклад, при хворобі Хартнупа мутація гена призводить до порушення всмоктування амінокислоти триптофану в кишках і його реабсорбції у ниркових каналцях. При цьому вражаються одночасно мембрани епітеліальних клітин кишок і ниркових каналців з розладами травної і видільної систем.

При вторинній плейотропії є один первинний фенотипний прояв гена, услід за яким розвивається ступінчастий процес вторинних змін, які призводять до множинних ефектів. Так, при серповидноклітинній анемії у гомозигот спостерігається кілька патологічних ознак: анемія, збільшена селезінка, ураження шкіри, серця, нирок і мозку. Тому гомозиготи за геном серповидноклітинної анемії гинуть, як правило, у дитячому віці. Всі ці фенотипні прояви гена складають ієрархію вторинних проявів. Першопричиною, безпосереднім фенотипним проявом дефектного гена є аномальний гемоглобін і еритроцити серпоподібної форми. Внаслідок цього відбуваються послідовно інші патологічні процеси: злипання і руйнування еритроцитів, анемія, дефекти в нирках, серці, мозку. Ці патологічні ознаки є вторинними. Більш розповсюджена вторинна плейотропія.

При плейотропії ген, впливаючи на якусь одну основну ознаку, може також змінювати, модифікувати прояв інших генів, у зв'язку з чим введено поняття про гени-модифікатори. Останні підсилюють або послаблюють розвиток ознак, які кодуються основним геном.

Поняття пенетрантність і експресивність

Показниками залежності функціонування спадкових задатків від характеристики генотипу є пенетрантність і експресивність. Ці терміни були запропоновані російським ученим М. В. Тимофєєвим-Ресовським у 1925 році.

Розглядаючи дію генів, їх алелів необхідно враховувати і модифікуючу дію середовища, в якому розвивається організм. Якщо рослини примули схрещувати при температурі 15-20⁰С, то в F₁, згідно з менделівською схемою, все покоління матиме рожеві квіти. Але, коли таке схрещування проводити при температурі 35⁰С, то всі гібриди матимуть квіти білого кольору. Якщо ж здійснювати схрещування при температурі 30⁰С, то виникає різне співвідношення (від 3:1 до 100%) рослин з білими квітами.

Таке коливання класів при розщепленні залежно від умов середовища отримало назву *пенетрантність* (від лат. – проникнення, досягнення) – сила генотипного прояву. Отже, пенетрантність – це частота прояву гена, явище появи або відсутності ознаки у організмів, однакових за генотипом.

Пенетрантність значно коливається як серед домінантних, так і серед рецесивних генів. Поряд з генами, фенотип яких з'являється тільки за поєднання певних умов і досить рідкісних зовнішніх умов (висока

пенетрантність), у людини є гени, фенотипний прояв яких відбувається за будь-яких поєднань зовнішніх умов (низька пенетрантність).

Пенетрантність вимірюється відсотком організмів з генотипною ознакою від загальної кількості обстежених носіїв відповідного алеля.

Якщо ген регулярно визначає фенотипний прояв, то він має пенетрантність 100%. Проте деякі домінуючі гени проявляються менш регулярно. Так, полідактилія (збільшення кількості флангів пальців на руках і ногах) має чітке вертикальне успадкування, але бувають пропуски поколінь. Домінуюча аномалія – передчасне статеве дозрівання – властиве тільки чоловікам, проте іноді може передаватися захворювання від чоловіка, який не страждав цією патологією. Пенетрантність показує, у якому відсотку носіїв гена виявляється відповідний фенотип. Так, у гомозигот шизофренія проявляється у 100% - це повна пенетрантність. Якщо у носіїв певного гена ознака виявляється тільки у частини особин – це неповна пенетрантність. Наприклад: шизофренія у гетерозигот складає 20%, цукровий діабет – 20%, уроджений вивих стегна – 25%, ретинобластома – 60%.

Отже, пенетрантність залежить від гена, від середовища, від того й іншого. Таким чином, це не константна властивість гена, а функція генів у певних умовах середовища.

Експресивність (від лат. – вираз) – це зміна кількісного прояву ознаки у різних особин – носіїв відповідного алеля.

При домінуючих спадкових захворюваннях експресивність може коливатись. В одній і тій самій родині можуть проявлятися спадкові хвороби за перебігом від легких, ледь помітних до тяжких: різні форми гіпертонії, шизофренії, цукрового діабету тощо.

Рецесивні спадкові захворювання в межах сім'ї проявляються однотипно і мають незначні коливання експресивності.

Отже, взаємозалежність між генотипом і фенотипом можна сформулювати у вигляді таких положень:

1. Оскільки організми є відкритими системами, які існують як єдине ціле з умовами середовища, то і реалізація спадкової інформації відбувається під контролем середовища.

2. Один і той же генотип здатний дати різні фенотипи, що визначається умовами, у яких реалізується генотип у процесі онтогенезу особини.

3. В організмі можуть розвиватися тільки ті ознаки, які зумовлені генотипом. Фенотипова мінливість у межах норми реакції відбувається за кожною конкретною ознакою.

4. Умови середовища можуть впливати на ступінь вираженості спадкової ознаки в організмів, які мають відповідний ген (*експресивність*), або на кількість особин, які проявляють відповідну ознаку (*пенетрантність*)

V. Осмислення матеріалу, вивченого на уроці

Виберіть одну вірну відповідь із запропонованих чотирьох:

1. Явище при якому на прояв станів різних ознак впливає одна алель – це:

А полімерія;

- Б плейотропія;
- В експресивність;
- Г пенетрантність.

2. Тип взаємодії неалельних генів, при якій різні домінантні гени впливають на ступінь розвитку певного стану ознаки – це:

- А полімерія;
- Б плейотропія;
- В експресивність;
- Г пенетрантність;

3. Здатність гена виявлятися у фенотипі організму – це:

- А полімерія;
- Б плейотропія;
- В експресивність;
- Г пенетрантність;

4. Ступінь фенотипового вияву гена у різних особин – це:

- А полімерія;
- Б плейотропія;
- В експресивність;
- Г пенетрантність;

5. Установіть відповідність між типом взаємодії неалельних генів та проявом стану ознак:

А кумулятивна полімерія	1. руде забарвлення волосся, ластовиння у людини
Б некумулятивна полімерія	2. колір шкіри у людини
В плейотропія	3. оперення ніг у курей
Г епістаз	4. форма плодів у гарбуза
	5. забарвлення пір'я у курей

VI. Підведення підсумків уроку

Заключне слово вчителя. Оцінювання досягнень учнів.

Заповнення учнями таблиці «Знаю – Хочу дізнатися- Вивчаю».

VII. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати лекційний матеріал. Розв'язати задачу:

Колір шкіри у людини визначається взаємодією кількох генів за типом кумулятивної полімерії, тобто він темніший, чим більше домінантних алелей у генотипі. Генотип негра $A_1A_1A_2A_2$, білого – $a_1a_1a_2a_2$. чи можуть бути у подружжя негрів діти світліші, ніж вони самі? Чи можуть бути у білих батьків діти темніші, ніж вони самі? Чия шкіра темніша $A_1A_1a_2a_2$; $a_1a_1A_2A_2$; $A_1a_1A_2a_2$?

Урок №11

Практична робота №2

Тема. Розв'язування задач на взаємодію неалельних генів.

Мета: закріпити знання про генетичні закономірності успадкування, формувати вміння користуватися генетичною символікою, закріпити вміння розв'язувати генетичні задачі на взаємодію неалельних генів.

Наочність та обладнання: дидактичні картки.

Хід уроку

I. Мотивація навчальної діяльності учнів повідомлення теми й завдань уроку

Бесіда

1. Які види взаємодії генів вам відомі?
2. Наведіть приклади таких взаємодій у людини?

Завдання уроку

1. Опанувати генетичними закономірностями успадкування.
2. Навчитися розв'язувати різні типи генетичних задач на взаємодію неалельних генів.

III. Виконання практичної роботи

Завдання: розв'яжіть задачу.

I варіант

1. У людини одна із форм спадкової глухоти визначається двома рецесивними незчепленими алелями c та e . Для нормального слуху необхідна наявність домінантних алелей C і E , одна з яких визначає розвиток завитки, а друга – слухового нерва. У сім'ї обоє батьків глухі, а двоє їхніх дітей мають нормальний слух. Визначте генотипи членів сім'ї. Як взаємодіють у цій сім'ї два домінантні неалельні гени?

2. У людини антигени системи АВО знаходяться не тільки в еритроцитах, але й в інших клітинах тіла. У частини людей (секретори) водорозчинні форми цих антигенів виділяються зі слиною і іншими рідинами. У іншій частині людей (несекретори) у слині та інших виділеннях цих антигенів немає. АВО детерміновані множинною алеллю I^0, I^A, I^B , а наявність антигенів А і В у слині – домінантним геном Se (Secretor). Батьки не мають антигенів А і В у слині, їх генотипи: $I^A I^B sese$ і $I^0 I^0 Sese$. Яка вірогідність того, що їхня дитина матиме антиген a у слині?

3. Для спрощення задачі умовно обмежимося тим, що різниця в кольорі шкіри людини детермінована двома парами генів, які незалежно розщеплюються: $A_1 A_1 A_2 A_2$ обумовлюють чорний колір шкіри, $a_1 a_1 a_2 a_2$ – білий. Будь-які три гени (алелі) чорної шкіри дають темно-шоколадний колір, будь-які два – коричневий, один – смаглявий. Від шлюбу чоловіка, що має коричневу шкіру зі смаглявою жінкою народилось восьмеро дітей, з яких три мали коричневу шкіру, 1 – темно-шоколадну, 1 – білу, 3 – смагляву. Визначте генотипи батьків.

4. У людини є рецесивний ген, який у гомозиготному стані обумовлює аненцефалію або внутрішньоутробну загибель, а у гетерозиготному стані виявляється як *spina bifida* (розщеплення хребта, частіше у поперековому і крижовому відділах) різного ступеня важкості (від легких випадків до дуже важких, що закінчуються смертю). У медико-генетичну консультацію звернулося подружжя із запитанням, чи можуть у них народитися здорові діти. У цій сім'ї було троє дітей. Двоє народилися мертвими з аненцефалією, а одна дитина – з важкою клінічною картиною *spina bifida*. Яка ймовірність народження здорової дитини у цій сім'ї?

5. Бомбейський феномен полягає в тому, що у родині, де батько мав I групу крові, а мати – III групу крові, народилася дівчинка з першою групою крові. Вона вийшла заміж за чоловіка з II групою крові, і у них народилися дві дівчинки з IV і I групою крові. Доведено, що окремі люди з O групою крові є носіями гена групи крові B (або A). Ймовірно, що ці люди гомозиготні за рідкісним епістатичним геном x , спроможним пригнічувати дію генів, що визначають групу крові A і B. Визначте ймовірність групи крові у дітей другої онуки, якщо вона одружиться з чоловіком, що має III групу крові, дигетерозиготним за епістатичним геном і геном групи крові.

II варіант

1. У людини одна із форм спадкової глухоти визначається двома рецесивними незчепленими алелями c та e . Для нормального слуху необхідна наявність домінантних алелей C і E , одна з яких визначає розвиток завитки, а друга – слухового нерва. Яка ймовірність народження дитини з нормальним слухом, якщо мати страждає спадковою глухотою, а батько має спадково нормальний слух?

2. У людини антигени системи ABO знаходяться не тільки в еритроцитах, але й в інших клітинах тіла. У частини людей (секретори) водорозчинні форми цих антигенів виділяються зі слиною й іншими рідинами. У іншій частині людей (несекретори) у слині та інших виділеннях цих антигенів немає. ABO детерміновані множинною алеллю I^0, I^A, I^B , а наявність антигенів A і B у слині – домінантним геном Se (Secretor). Під час дослідження крові і слини чотирьох членів родини встановлено: мати має антиген **B** у еритроцитах, але не має його в слині; батько має антиген **A** в еритроцитах і слині; перша дитина має антиген A і B у еритроцитах, але не має його у слині; друга дитина має I групу крові. Визначте генотипи батьків.

3. Умовно обмежимося тим, що відмінність у кольорі шкіри людини детермінована двома парами генів, що незалежно розщеплюються: $A_1A_1A_2A_2$ обумовлюють чорний колір шкіри, $a_1a_1a_2a_2$ – білий. Будь-які три гени (алелі) чорної шкіри дають темне забарвлення, будь-які два – смагляве, один – світле. Від шлюбу смаглявого чоловіка зі світлою жінкою народилася велика кількість дітей, з яких виявилось $3/8$ – смаглявих, $3/8$ – світлих, $1/8$ – темних, $1/8$ – білих. Визначте генотипи батьків.

4. Зріст людини контролюється декількома парами незчеплених генів, що взаємодіють за типом полімерії. Якщо знехтувати чинниками середовища і умовно обмежитися лише трьома парами генів, то можна припустити, що в якійсь популяції найнизькоросліші люди мають усі рецесивні гени і зріст 150 см, а найвищі – всі домінантні гени і зріст 180 см. Визначте висоту людей, гетерозиготних за всіма трьома парами генів росту.

5. Бомбейський феномен полягає в тому, що в родині, де батько мав I групу крові, а мати – III групу крові, народилася дівчинка з першою групою крові. Вона вийшла заміж за чоловіка з II групою крові, і в них народилися дві дівчинки з IV і I групою крові. Доведено, що окремі люди з O групою крові є носіями гена групи крові B (або A). Ймовірно, що ці люди гомозиготні за

рідкісним епістатичним геном x , спроможним пригнічувати дію генів, що визначають групу крові А і В. Визначте ймовірність народження дітей з І групою крові в родині першої онуки, якщо вона одружиться з чоловіком, що має такий самий генотип.

Висновки

Фомування підсумків роботи за результатами практичної роботи

IV. Підведення підсумків уроку

Інтерактивна вправа «Результат»

Учні по черзі роблять висновок про те, чого вони навчилися на уроці, якого результату досягли, вирішуючи поставлені на початку уроку завдання.

V. Повідомлення домашнього завдання.

Повторити теоретичний матеріал про різні види взаємодії неалельних генів у людини.

Тема 4. Зчеплене успадкування генів

Урок №12

Хромосомна теорія спадковості. Кросинговер та його типи

Мета: поглибити знання про зчеплене успадкування генів, групи зчеплення, кросинговер; сформувані уявлення про типи кросинговеру; розвивати вміння розв'язувати генетичні задачі на зчеплене успадкування та кросинговер.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, мультимедійний проектор, мультимедійна презентація, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Інтерактивна вправа «Мікрофон»

1. Які типи взаємодії алельних генів вам відомі?
2. Що таке повне домінування?
3. Як успадковується колір ягід у суниць?
4. Який тип успадкування лежить в основі визначення груп крові у людини?
5. Що таке кодомінування?
6. Які типи взаємодії неалельних генів вам відомі?
7. Успадкування кольору шкіри у людини, ріст людини успадковується
8. Що таке епістаз?
9. Ген – це.....
10. Генотип – це

III. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

За хромосомною теорією спадковості, закон незалежного спадкування ознак Г. Менделя відображає незалежність розходження негомологічних хромосом у анафазі мейозу I, але У. Сеттон на початку ХХ століття звернув

увагу на те, що кількість ознак, за якими виявляється моногібридне успадкування, може перевищувати кількість хромосом у галоїдному наборі досліджуваного організму. Особливо показово це для видів з невеликою кількістю хромосом у галоїдному наборі, наприклад, для гороху, жита ($n = 7$), гаглопаппуса ($n = 2$), дрозофіли ($n = 4$), аскариди ($n = 1$) тощо. У. Сеттон вважав, що в такому випадку кожна хромосома повинна бути детермінантом не однієї, а кількох елементарних ознак. Якщо таке припущення слушне, то повинні траплятися випадки, коли різні менделівські чинники (алелі різних генів) будуть успадковуватися сумісно. При цьому неможлива їх рекомбінація у мейозі. Порушення незалежного комбінування було виявлено у 1906 році У. Бетсоном та Р. Пеннетом у дослідах з пахучим горошком. Ці вчені вивчали успадкування забарвлення квітки: пурпурна (P) або червона (p) і форму пилкових зерен: видовжена (L) або кругла (l). Після схрещування рослин з пурпурними квітками і видовженим пилком (PPLl) та рослин із червоними квітками та круглим пилком (ppll) в F_1 були одержані рослини з пурпуровими квітками і видовженим пилком (PpLl). Ці гібриди F_1 після самоzapилення дали наступне розщеплення у F_2 :

Пурпурні квітки, видовжений пилко (P-L-) – 4831 (69,5%);

Пурпурні квітки, круглий пилко (P- ll) – 390 (5,6%);

Червоні квітки, видовжений пилко (ppL-) – 393 (5,6%);

Червоні квітки, круглий пилко (ppll) – 1338 (19,3%).

У результаті розщеплення отримали всі чотири очікуваних класи, але не у співвідношенні 9:3:3:1, характерному для дигібридного схрещування за незалежного спадкування ознак.

У 1919 році Дж. Холдейн підрахував, що таке розщеплення можна одержати, якщо чотири типи гамет у F_1 будуть утворюватись з неоднаковою частотою, а у співвідношенні 0,44PL:0,6Pl:0,6pL:0,44pl.

Отже, батьківські поєднання алелей досліджуваних генів (PL і pl) переважно потрапляють в одні і ті ж гамети, у той час, як їх нові рекомбінації (Pl і pL) трапляються значно рідше. Це явище згодом отримало назву зчеплення генів. Але, на відміну від припущення У. Сеттона зчеплення виявилось не повним, а частковим.

Згодом Т. Х. Морган і його співробітники в експериментах з дрозофілою дослідили багато випадків зчеплення генів і довели, що це зчеплення, як правило, неповне.

Запитання:

1. Які ж досліді провів Т. Морган?

2. Які висновки були зроблені на основі цих досліджень?

IV. Вивчення нового матеріалу

Міні-лекція

Розглянемо один з перших експериментів Т. Х. Моргана стосовно зчепленого успадкування. У дрозофіли відомі мутантні форми, які відрізняються від мух дикого типу чорним забарвленням тіла. Ця ознака рецесивна щодо нормального сірого забарвлення. Позначимо ген сірого

забарвлення тіла мухи літерою **A**. Існує також рецесивний ген **b**, який у гомозиготному ставні детермінує ріст недорозвинутих (зачаткових) крил. Його домінантна алель (**B**) контролює нормальний розвиток крил. Від схрещування мух **aabb** x **AABB** у F_1 отримали особини, гетерозиготні за цими генами. Усі вони були нормальними за обома ознаками згідно з правилом домінування і законом одноманітності гібридів F_1 . Потім провели два аналізуючих схрещувань. У першому самців F_1 схрещували з гомозиготними самками **aabb**, а в другому самок F_1 схрещували з самцями **aabb**. Результати цих схрещувань виявилися різними. У F_2 (потомство від аналізуючого схрещування) від першого схрещування одержали мух тільки двох типів незалежно від статі: 50% чорнотілих із зачатковими крилами і 50% нормальних за обома ознаками. Оскільки розщеплення в аналізуючому схрещуванні відображає співвідношення типів гамет, продукованих особинами F_1 , можна зробити висновок, що самці F_1 , використані під час першого схрещування, мали гамети тільки двох типів – з батьківськими поєднаннями алелей: **ab** і **AB**. Тобто, у 100% випадків утворювались гамети тільки з батьківським поєднанням досліджуваних генів.

Від другого схрещування у F_2 з'явилися всі чотири типи потомків, отже, самки з F_1 продукували чотири типи гамет: **AB**, **ab**, **Ab**, **aB**. Але, як видно з розщеплення у F_2 , у цьому випадку чотири типи гамет утворилися нерівномірно. Незалежно від статі ознаки розподілилися наступним чином:

- 41,5% гібридів – чорні, з зачатковими крилами;
- 41,5% - нормальні сірі, з нормальними крилами;
- 8,5% - чорні, з нормальними крилами;
- 8,5% - сірі, з зачатковими крилами.

Отже, батьківські поєднання генів **AB** з **ab** сталися у 83% випадків, а нові рекомбіновані поєднання **Ab** з **aB** – у 17% випадків.

У другому експерименті в якості батьків були використані мухи, що мають ті ж ознаки, але в іншому поєднанні: чорнотілих мух з нормальними крилами схрещували із сірими, що мали зачаткові крила. Потім знову провели два типи аналізуючих схрещувань: у першому використали самців із F_1 , а в другому самок із F_1 . В обох випадках їх схрещували із подвійними гомозиготними рецесивними мухами **aabb**. І знову були одержані такі ж результати для батьківських і рекомбінантних поєднань ознак у F_2 . Якщо з F_1 брали самців, отримували тільки батьківські комбінації ознак, а якщо з F_1 брали самок, то з'являлись батьківські (83%) і рекомбінантні (17%) поєднання ознак у тих же співвідношеннях. У обох експериментах спостерігалось повне зчеплення генів **a** і **b**, якщо для аналізуючого схрещування брали самців з F_1 . Якщо для аналізуючого схрещування брали самок з F_1 , то зчеплення було частковим. Т. Х. Морган дав наступне пояснення цим результатам. У першому експерименті гени **a** і **b** знаходяться в одній хромосомі, тобто дигетерозиготні особини з F_1 несуть по одному гомологу алелі **a** і **b**, а в другому – **A** і **B**. У другому експерименті алелі **A** і **b** містяться в першому гомологу, а алелі **a** і **B** – у другому. У самців дрозофіли кросинговер взагалі не відбувається, тому гени

локалізовані в одній парі хромосом, виявилося абсолютне зчеплення, якщо для схрещування використовують дигетерозиготних самців.

У мейозі в дигетерозиготних самок з F_1 можливий обмін аналогічними ділянками гомологічних хромосом, у яких містяться гени **a i b**. Такі обміни (кросинговери) призводять до нового рекомбінатного поєднання алелей **a i b** у гомологічних хромосомах, які потім розходяться до протилежних полюсів. Ці обміни у 17% випадків дають два класи реципрокних рекомбінантних поєднань з рівною вірогідністю – по 8,5%. У схожий спосіб пояснюється і результат, одержаний раніше У. Бетсоном і Р. Пеннетом: гени, які контролюють забарвлення квіток (p) і форму пилкового зерна (l) у пахучого горошку локалізовані в одній парі гомологічних хромосом, і між ними можливий кросинговер.

А. Стертевант (співробітник Т. Х. Моргана) передбачив, що частота кросинговеру на ділянці між генами, локалізованими в одній хромосомі, може слугувати мірою відстані, на якій вони розміщені один від одного. Отже, можна використати частоту кросинговеру, щоб визначити взаємне розміщення генів і відстань між ними.

Розрізняють декілька типів кросинговеру:

- Подвійний;
- Множинний (складний);
- Неправильний;
- Нерівний.

Кросинговер призводить до нового поєднання генів, що викликає зміну фенотипу. Крім того, поряд з мутаціями він є важливим фактором еволюції організмів.

Гібридні організми, що зберігають батьківські ознаки, отримали назву некросовери, а ті, у яких внаслідок кросинговеру відбулась рекомбінація ознак – кросовери. Досліджено, що частота (відсоток) кросинговеру між генами залежить від відстані між ними. Щододалі вони містяться один від одного, то частіше відбувається кросинговер. Відстань між генами в 1% кросинговеру дорівнює одній **морганіді** (умовна міра відстані між генами).

На основі аналізу й узагальнення результатів багатьох дослідів, Т. Морган висунув гіпотезу, за якою гени в хромосомі розміщені у лінійному порядку. В усіх дослідах з'ясувалось, що в результаті зчеплення трьох генів частота перехрещування між двома генами завжди дорівнює сумі або різниці частот перехрещувань між двома іншими.

Зазначені докази були покладені в основу хромосомної теорії спадковості:

1. Гени розміщуються у хромосомах по довжині в лінійному порядку: різні хромосоми містять неоднакове число генів; набір генів кожної з негомологічних хромосом – унікальний.

2. Алельні гени займають певні й ідентичні локуси (місця) гомологічних хромосом.

3. Гени, розташовані в одній хромосомі, утворюють групу зчеплення, завдяки чому має місце зчеплення деяких ознак, які разом (зчеплено) передаються нащадкам. Кількість груп зчеплення дорівнює гаплоїдному набору хромосом. Зчеплення не абсолютне.

4. Під час мейозу, який відбувається тільки при утворенні гамет, диплоїдне число хромосом зменшується удвічі (гаплоїдне число). Це відповідає закону розщеплення, за яким генетичний матеріал обох батьків по-різному комбінується у гаметах.

5. Згідно з законом незалежного розподілу батьківські і материнські набори незчеплених генів розщеплюються незалежно один від одного. Якщо незчеплені гени розташовані в різних хромосомах, то під час мейозу материнські і батьківські хромосоми повинні розділитися між гаметами випадково.

6. Між генами гомологічних материнських і батьківських груп зчеплення можуть відбуватися, завдяки кросинговеру, реципрокні рекомбінації. Цьому відповідає утворення хіазм під час кон'югації гомологічних хромосом у мейозі (генетичний кросинговер).

7. Сила зчеплення між генами обернено пропорційна відстані між ними. Чим ближче розташовані гени в одній хромосомі, тим сильніше їх зчеплення, тим менше виникає рекомбінацій між ними, і навпаки. Відстань між генами вимірюється у відсотках кросинговеру. Один відсоток кросинговеру відповідає одній морганіді.

8. Кожний біологічний вид характеризується специфічним набором хромосом – каріотипом.

V. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Самостійне розв'язування вправ та задач

1. Які кросоверні і некросоверні гамети утворюються в особин з такими генотипами:

А) $BCbc$ Б) $Bcbc$ В) $ABCabc$

2. У людини резус-позитивність і еліптоцитоз (аномальні еритроцити) визначаються домінантними зчепленими генами, відстань між якими становить 4% кросинговеру. Один із подружжя є гетерозиготним за обома ознаками, причому резус-позитивність і еліптоцитоз він успадкував від одного зі своїх батьків. Другий – резус-негативний, і має нормальні еритроцити. Визначте ймовірність народження у цього подружжя резус-позитивної доньки з нормальними еритроцитами (у %) та резус-негативного сина з еліптоцитозом.

VI. Підведення підсумків уроку

Рефлексія

- ***Що нового ви відкрили для себе на сьогоднішньому уроці?***
- ***Яку цінність мав для вас урок?***
- ***Які питання з вивченої теми вас ще цікавлять?***
- ***Ваші побажання вчителю.***

VI. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати теоретичний матеріал. Розв'язати задачу:

У людини рецесивний ген гемофілії (h) і рецесивний ген кольорової сліпоти (c) локалізовані в X-хромосомі на відстані 9,8 морганіди. Жінка, мати якої хворіла на дальтонізм, а батько – на гемофілію, одружилася зі здоровим чоловіком. Яка ймовірність народження хворої на дальтонізм і гемофілію дитини від цього шлюбу?

Урок №13

Генетичні карти хромосом людини. Методи побудови карт хромосом.

Мета: розкрити поняття «генетична карта»; дати уявлення про методи побудови карт хромосом; формувати вміння будувати карти хромосом.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, мультимедійний проектор, мультимедійна презентація, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Інтеративна вправа «Швидкі запитання» (учитель ставить запитання, учні повинні відповідати швидко, не задумуючись).

1. З чим пов'язане явище зчепленого успадкування ознак?
2. Що таке група зчеплення?
3. Що таке кросинговер?
4. Яке біологічне значення кросинговеру?
5. Від чого залежить частота кросинговеру?
6. Хто є автором хромосомної теорії спадковості?
7. Як визначити кількість груп зчеплення в організмі?
8. Яка залежність між силою зчеплення між двома генами і відстанню між ними?
9. Яка залежність між частотою кросинговеру для кожної пари зчеплених генів та відстанню між ними?
10. Що таке локус?
11. Що таке гомологічні хромосоми?
12. Що таке каріотип?

Інтерактивна вправа «Поміркуй»

- Як хромосомна теорія спадковості вплинула на розвиток генетики та біології в цілому?
- Як було встановлено лінійний порядок розміщення генів у хромосомі?

III. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Грунтуючись на знанні теорії лінійного розташування генів у хромосомі та на підставі кросинговеру, визначивши відстань між ними, вдалося встановити послідовність генів у хромосомі. А. Стертевант склав першу карту розподілу генів в одній із хромосом дрозофіли. Потім були складені такі карти і для інших хромосом.

Запитання:

1. Що таке генетичні карти?
2. Які методи побудови генетичних карт?

IV. Вивчення нового матеріалу

Міні-лекція

Генетична карта – це відрізок прямої, на якій позначено порядок розташування генів і вказано відстань між ними у відсотках кросинговеру. Вона будується на основі аналізуючого схрещування.

Картування проводиться, щоб дізнатися, в якій парі хромосом і на якій генетичній відстані (коефіцієнт рекомбінації), або в якій частині хромосоми розташовані гени.

Побудовано генетичні карти для багатьох об'єктів. Серед покритонасінних рослин краще за все вивчено генетичні карти кукурудзи, ячменю, рису, томатів та інше. У тварин такі карти складено для дрозофіли, а серед ссавців – для миші. Доведено, що такий розподіл генів у хромосомах є загальнобіологічною закономірністю.

У людини аналіз зчеплення генів класичними методами, розробленими на дрозофілі, неможливий внаслідок неможливості експериментальних шлюбів. В останні роки розроблено комплекс методів картування генів на хромосомах людини. Так, для вивчення груп зчеплення і складання карт хромосом використовують понад 15 методів.

Картування хромосом у людини проводиться шляхом аналізу родоводів та генетичного аналізу гібридних соматичних клітин.

Тривалий час були відомі тільки три аутосомні групи зчеплення і Х-хромосомна. Новий період розпочався з 1968 року, коли вдалося встановити локалізацію гена групи крові Даффі у хромосомі 1. У людини відомі всі 24 групи зчеплення

Виявлення груп зчеплення у хромосомах дає можливість побудови хромосомних карт, коли на хромосомі розміщення генів позначають у вигляді цяточок. Найбільш повно побудована карта Х-хромосоми. Локуси зчеплені з Х-хромосомою (а їх понад 200), віднесені до цієї хромосоми, спираючись на аналіз родоводів (багато з них підтвержені методом гібридизації соматичних клітин).

Методи побудови карт хромосом ґрунтуються на передбаченні ймовірності кросинговеру по всій довжині хромосоми і випадкових обмінах між різними хроматидами.

Для картування хромосом застосовують гібридизацію соматичних клітин людини з клітинами різних тварин, переважно миші. При культивуванні таких гібридних клітин людини з клітинами різних тварин на живильному середовищі відбувається постійна втрата хромосом людини. Коли в гібридній клітині тільки одна хромосома від каріотипу людини, її можна ідентифікувати шляхом диференціального забарвлення. Визначивши потім вміст певного ферменту в даній клітині, можна стверджувати, що локус гена до цього ферменту розташований на цій хромосомі.

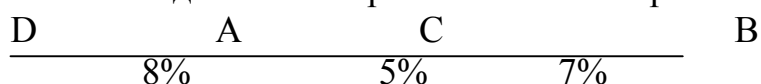
Незважаючи на певні труднощі при побудові генетичних карт і на їх відносність, детальна розробка карт - один з провідних методів аналізу поведінки і тонкої будови хромосом.

Складання точних карт хромосом є необхідною передумовою подальшого прогресу теоретичної генетики людини. Це має виняткове значення:

- для виявлення та диференціальної діагностики спадкових хвороб плоду;
- для ранньої діагностики цих хвороб;
- встановлення носіїв генетичних порушень, які перебувають у безсимптомній фазі;
- для визначення медико-генетичного прогнозу.

Для прикладу розглянемо побудову фрагменту генетичної карти хромосоми, яка несе гени А, В, С і D . Припустимо, що за результатами схрещування встановлена відстань між генами А і В – 12% кросинговеру (12 морганід), а відстань між генами В і С – 7% кросинговеру. Отже, гени А і В зчеплені слабкіше, ніж гени В і С. Але цих даних ще не достатньо, щоб визначити місце розташування гена С відносно гена В, оскільки він може бути розташований від нього і вліво, і вправо. Для цього потрібно знати, з якою частотою відбувається перехрещування між генами А і С. Теоретично відстань між А і С буде дорівнювати або сумі, або різниці відстаней АВ і ВС. Тобто відстань між генами А і С за довжиною хромосоми буде або 19%, або 5% кросинговеру. Це пояснюється лінійним розташуванням генів у хромосомі. В результаті аналізуючого схрещування встановлено, що частота кросинговеру між генами А і С дорівнює 5%, тобто дорівнює різниці кросинговеру між генами А і В та В і С. Тепер зрозуміло, що названі три гени розміщені в такій послідовності: А→С→В. Місце положення четвертого гена D на карті хромосом можна визначити, знаючи відстань від нього до гена А і В. Схрещування показало, що ген D знаходиться в цій же хромосомі на відстані DA, яка дорівнює 8%, а DB – 20% кросинговеру. Отже, ген D розташований зліва від гена А і на відстані 13% кросинговеру від гену С. Якщо за результатами гібридологічного аналізу встановлена відстань між генами дорівнює більше ніж 50% кросинговеру, то можна припустити незчеплене успадкування. Для уточнення проводять додаткове схрещування. Таким чином, шляхом порівняння місцеположення все нових і нових генів по відношенню до вихідних і складаються генетичні карти хромосом.

Якщо в результаті схрещування встановлено, що відстань між генами А і С дорівнює 5% кросинговеру (морганід), а відстань між генами D і А дорівнює 8%, то гени за довжиною хромосоми можна розташувати таким чином:



Щоб встановити, чи відповідає взаємне розміщення генів у групах зчеплення істинній їх локалізації у хромосомах, водночас з генетичними картами дрозофіли були складені цитологічні карти для зіставлення їх між собою.

У такий спосіб встановлено, що послідовність розміщення генів на цитологічній карті відповідає їх послідовності на генетичній карті, складеній за даними кросинговера.

V. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Робота учнів у групах.

Умови задач на складання генетичних карт.

1. За даними гібридологічного аналізу, гени К, L і М містяться в одній групі зчеплення. Кросинговер між генами К і L відбувається з частотою 8%, між генами К і М – з частотою 11%. Побудуйте генетичну карту цієї хромосоми.

2. За даними гібридологічного аналізу гени АВ і С містяться в одній групі зчеплення. Відстань між генами А і В дорівнює 12%, між генами А і С – 7%. Побудуйте генетичну карту цієї хромосоми.

3. Частота кросинговеру між генами А і С дорівнює 5%, а встановлена відстань між генами А і В – 12% кросинговеру. Побудуйте генетичну карту цієї хромосоми.

VI. Підведення підсумків уроку

Ми спробували лише частково розглянути питання щодо складання хромосомних карт людини.

Чи є у вас питання з цієї теми?

Чи виник інтерес?

Ваші побажання вчителю.

VII. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати теоретичний матеріал.

Підготуватися до семінару на тему «Сучасний стан дослідження геному людини. Міжнародна програма «Геном людини» за планом:

1. Основні етапи й результати роботи проекту «Геном людини».
2. Результати проекту Cancer Genome Atlas.
3. Геном/протеом і патологія.
4. Основні досягнення молекулярної генетики й народження нових наук (геноміка, протеоміка, фарміндустрія)
5. Створення нових біотехнологій.

Урок-семінар №14

Проблема семінару: «Сучасний стан дослідження геному людини.

Міжнародна програма «Геном людини»

Мета: узагальнити і систематизувати знання про зчеплене успадкування генів; сформувані уявлення про стан дослідження геному людини та міжнародну програму «Геном людини».

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку-семінару

Вступне слово вчителя

Міжнародна програма «Геном людини» була оголошена на початку 90-х років ХХ століття з ініціативи американського уряду. У його роботі брали участь дослідники з усіх куточків земної кулі: Британії, Франції, США, України, Німеччини та багатьох інших країн.

Геном – сукупність генів, які містяться в галюїдному наборі хромосом організму. Статева клітина має один геном, а соматична - два.

Першим прочитати генетичний код людини вдалося вченим біотехнологічної компанії «Селера Геномикс» (Роквиль, штат Мериленд) під керівництвом Крейга Веттера.

Геном було розшифровано за допомогою методики, розробленої наприкінці 1970-х років американським біохіміком Фредериком Сенгером. Геном людини складається з трьох мільярдів пар нуклеотидів. Під час процедури секвенування відбувається розрізування досліджуваної молекули ДНК на фрагменти, клонування їх в *E.coli* і багаторазова дуплікація для одержання мільйонів копій кожного фрагмента. У результаті дуплікації, проведеної в особливих умовах, одержують набір копій фрагментів різної довжини, кожний з яких закінчується флуоресцентно міченим нуклеотидом. Фрагменти розділяють за довжиною за допомогою електрофорезу, реєструють світовий сигнал від кожного з них по мірі проходження через детектор і одержують нуклеотидну послідовність вихідного ланцюга. Перевага методу Сенгера полягає в його відносній простоті і високій точності, але він досить дорогий і трудомісткий.

ДНК – клітина перед розподілом зазнає кардинальних змін: подвійна спіраль розкручується, ланцюги розходяться. На кожному з них починається синтез комплементарних полінуклеотидів, на одному – безперервний, на іншому – переривчастий. Його каталізує фермент полімераза; інший фермент (лігаза) зшиває полінуклеотид на фрагменти у безперервний ланцюг. Так з однієї молекули ДНК утворюються дві.

Внаслідок кропіткої роботи вчених різних країн на початку 2003 року геном людини був повністю секвенований, тобто повністю прочитана послідовність трьох мільярдів пар основ, з яких побудована ДНК всіх пар хромосом людини. Генетична довжина геному людини складає 3000 сМ (сантиморганид, генетична відстань, яка дорівнює 1% кросинговеру). Розв'язання програми «Геном людини» сприяло створенню генетичної карти людини, відтворенню цитогенетичної карти геному і власне секвенсу. Генетична карта передбачає встановлення послідовності розміщення генетичних маркерів з відстанню не більше 1 см вздовж усіх хромосом. Така генетична карта дозволяє картувати будь-який ген, встановити відносну відстань між локусами.

Винятковим успіхом програми «Геном людини» було створення інтегральних (фізичних) карт геному.

Карбовано близько 40000 кодуєчих послідовностей. Загальне число генів, очевидно, складатиме 30500-40000.

На сьогодні весь геном людини клонований у вигляді великих фрагментів, які перекривають один одного. Розташування кожного з цих фрагментів на хромосомі визначено з високою точністю.

Термін клонування означає, що ген картований, виділений, вивчена його структура, знайдена мутація, яка викликає те чи інше захворювання.

Розкриття геному людини сприятиме розвитку нових напрямків медицини, вивченню природи спадкових і злоякісних хвороб, розробці генної і клітинної терапії.

Зазначимо, що потенціал біотехнології буде реалізовано повною мірою тільки тоді, коли секвенування геномів стане настільки ж доступним і недорогим, як персональні комп'ютери.

Так, зокрема експертна рада Гарвардської медичної школи схвалила проект «Персональний геном», що є логічним продовженням проекту «Геном людини».

IV. Виступи учнів та обговорення питань семінару

План семінару

1. Основні етапи й результати роботи проекту «Геном людини».
2. Результати проекту Cancer Genome Atlas.
3. Геном/протеом і патологія.
4. Основні досягнення молекулярної генетики й народження нових наук (геноміка, протеоміка, фарміндустрія)
5. Створення нових біотехнологій.

V. Осмислення теоретичного матеріалу

Інтерактивна вправа «Незакінчені речення»

- На сьогоднішньому уроці для мене найважливішим відкриттям було
- Урок був важливим, тому що.....
- Мені сподобалося.....
- Мені не сподобалося.....
- Від наступного уроку я чекаю.....

VI. Підведення підсумків уроку-семінару

Учні по черзі роблять висновки про те, чого вони навчилися на уроці-семінарі, якого результату досягли, вирішуючи питання семінару.

VII. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати теоретичний матеріал. Повторити генетичну термінологію. Скласти одну задачу на зчеплене успадкування.

Урок №15

Практична робота №3

Тема. Розв'язування задач на зчеплене успадкування і кросинговер

Мета: закріпити знання генетичних закономірностей, формувати вміння користуватися генетичною символікою, закріпити вміння розв'язувати генетичні задачі.

Наочність та обладнання: дидактичні картки, таблиці з генетики «Зчеплене успадкування», «Кросинговер»

Хід уроку

II. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Інтерактивна вправа «Швидкі запитання»

1. Що таке домінантний стан ознаки?
2. Що таке рецесивний стан ознаки?
3. Що таке генотип?
4. Що таке фенотип?
5. Що таке аутосоми?
6. Що таке група зчеплення?
7. Що таке кросинговер?
8. Чому дорівнює група зчеплення в організмі?
9. Що таке морганіда?
10. Як визначити відстань між генами у хромосомі?

Завдання уроку.

1. Опанувати знання генетичних закономірностей зчепленого успадкування і кросинговеру.
2. Навчитися роз'язувати різні типи задач на зчеплене успадкування і кросинговер.

III. Виконання практичної роботи

Хід роботи

Завдання. Розв'яжіть задачі.

I варіант

1. У батьків, які мають нормальну пігментацію шкіри та кучеряве волосся, народився син альбінос із прямим волоссям (обидві ознаки рецесивні, зчеплення повне). Яка ймовірність народження в цій родині другої дитини, фенотипно подібної до матері? Чи може в неї народитися кучерява донька альбінос?

2. Катаракта й полідактилія людини обумовлені домінантними аутосомними тісно зчепленими (тобто такими, що не виявляють кросинговеру) генами. Однак зчепленими можуть бути не обов'язково гени вказаних аномалій, але й ген катаракти з геном нормальної будови кисті і навпаки. Жінка успадкувала катаракту від матері, а полідактилію – від батька. У її чоловіка нормальний зір та будова кисті також без аномалій. Розвиток якого стану з більшою ймовірністю можна очікувати у їхніх дітей: одночасного прояву катаракти і полідактилії, відсутності обох цих ознак або наявності тільки однієї аномалії – катаракти чи полідактилії? Відповідь виразіть у відсотках чи у частках від одиниці.

3. У людини мігрень успадковується як домінантна ознака, а глухота – як рецесивна. У родині батько хворіє на мігрень, а мати фенотипно здорова (вказані ознаки зчеплені повністю). Очікується народження дитини. Яка ймовірність (%) того, що ця дитина за фенотипом буде подібна до батька, якщо обидва з батьків гетерозиготні за геном глухоти.

4. Гени, що визначають наявність резус-фактора і форму еритроцитів локалізовані в одній аутосомі на відстані 4 морганіди. Від батька жінка отримала ген резус-позитивності (D) і домінантний ген еліптичної форми еритроцитів (E), а від матері - рецесивні гени резус-негативності (d) і нормальної форми еритроцитів (e). Її чоловік має нормальну форму еритроцитів і негативний резус-фактор. Визначте ймовірність народження дитини, схожої на батька за фенотипом.

5. Гібридологічний аналіз показав, що гени K,L і M розташовані в одній групі зчеплення. Установлено, що кросинговер між генами K і L відбувається з частотою 8%, між генами L і M – з частотою 3%, а між **k** і **M** – з частотою 11%. Визначте порядок розташування генів за довжиною хромосоми та побудуйте генетичну карту цієї хромосоми.

II варіант

1. У людини рецесивний ген (c) зумовлює кольорову сліпоту (протананію), а рецесивний ген (d) – м'язову дистрофію Дюшена. Обидві ознаки успадковуються як зчеплені зі статтю. Гени локалізовані у X-хромосомі. Здорова жінка з нормальним зором, батько якої страждає м'язовою дистрофією, а мати – порушенням кольорового зору, взяла шлюб зі здоровим чоловіком, який має нормальний зір. Від цього шлюбу народилося 8 хлопчиків. Один хлопчик був здоровим, 3 страждали м'язовою дистрофією, 3 – кольоровою сліпотою і 1 – обома захворюваннями. Визначте відстань між генами c і d.

2. Катаракта й полідактилія людини обумовлені домінантними аутосомними тісно зчепленими (тобто такими, що не виявляють кросинговеру) генами. Однак зчепленими можуть бути не обов'язково гени вказаних аномалій, але й ген катаракти з геном нормальної будови кисті і навпаки. Жінка успадкувала катаракту від матері, а полідактилію – від батька. У чоловіка тільки багатопалість, успадкована від матері. Яка ймовірність народження в цій родині дівчинки, яка хворіла б тільки на катаракту? Чи можуть у неї народитись діти без аномалій?

3. Гени, що контролюють у людини серпоподібноклітинну анемію і в-таласемію – рецесивні, близько зчеплені в хромосомі групи C. Чоловік та жінка дигетерозиготні й успадкували обидві аномалії від різних батьків. Визначте відносну ймовірність розвитку цих аномалій для їх майбутніх дітей.

4. Рецесивні гени a і b у людини обумовлюють наявність діабету та схильність до гіпертонії. Вказані гени локалізовані в одній хромосомі й відстань між ними складає 10% кросинговеру. Визначте ймовірність (%) народження сина з обома захворюваннями, якщо генотипи батьків дигетерозиготи.

5. Гібридологічний метод показав, що гени C, D та K розташовані в одній групі зчеплення. Встановлено, що кросинговер між генами C та D відбувається з частотою 16%, між D та K – з частотою 7%, а між K та C – з частотою 9%. Визначте порядок розташування генів за довжиною хромосоми та побудуйте генетичну карту цієї хромосоми.

Висновки

- Які ж механізми впливають на визначення статі організмів?

IV. Вивчення нового матеріалу

Лекція-презентація

Давно помітили, що співвідношення особин різної статі при народженні близьке до 1:1. Таке співвідношення відповідає аналізуючому схрещуванню – а це означає, що одна стать гетерозиготна, а друга – гомозиготна за ознакою статі.

Пізніше відбулися такі відкриття:

1891 р. – Х. Генкінг під час мейозу в клітинах деяких комах знайшов непарне тільце, яке інтенсивно фарбувалось. Призначення його вчений не визначив і позначив його символом – X.

1902 р. – К. Мак-Кленг передбачив, що роль цього елемента пов'язана з визначенням статі.

1905 р. – Е. Вільсон запропонував називати його X – хромосоною.

1949 р. М. Барр знайшов таке тільце у хромосомах людини. Подальші дослідження довели, що клітини з цими тільцями належать до жіночих особин.

Як вам вже відомо, стать – це ознака генетично детермінована. Стать можна розуміти, як одну з ознак організму. Стать визначається сполученням хромосом у зиготі. В каріотипах організмів існують хромосоми двох типів:

Однакові у ♀ та ♂ - ***аутосоми***

Різні у ♀ та ♂ - ***статеві хромосоми***

Ті хромосоми, які є парними в однієї зі статей, називають **X – хромосомами**, яка є лише в особин однієї статі – **Y - хромосоною**

Стать, яка має однакові статеві хромосоми – **гомогаметна**, різні – **гетерогаметна**.

Існує чотири основних типи хромосомного визначення статі:

- чоловіча стать гетерогаметна (50% гамет несуть X-хромосому, 50% - Y-хромосому (савці, людина, дрозофіла, деякі риби) – XY, XX;
- чоловіча стать гетерогаметна (50% гамет несуть X-хромосому, 50% - не мають хромосоми – O (коники) – XO, XX;
- жіноча стать гетерогаметна (50% гамет несуть X-хромосому, 50% - Y-хромосому (птахи, метелики, ящірки). У цьому випадку жіночу стать записують ZW, а чоловічу - ZZ;
- жіноча стать гетерогаметна (50% гамет несуть X-хромосому, 50% - не мають статевої хромосоми – O (міль) - чоловічу стать позначають – XX, жіночу – XO.

Стать майбутнього організму може визначатися трьома шляхами:

- ***прогамне визначення статі*** (стать визначається до запліднення завдяки різним розмірам статевих клітин (яйцеклітини розділяються на швидкоростучі та повільно ростучі. Перші більші, після злиття з сперматозоїдом дають утворення самок; другі – дрібніші - дають утворення самців (коловертки, попелиці);
- ***сингамне визначення статі*** (стать визначається у момент запліднення). Такий спосіб визначення статі властивий більшості організмів.

Сполучення хромосом призводить до утворення гомогаметної, або гетерогаметної статі;

- *епігамне визначення статі* (стать визначається після запліднення) і цей процес залежить від умов середовища (бонелія – личинки, які прикріплюються до дна, розвиваються в самок; ті, які потрапляють у хоботок самки, під впливом її гормонів перетворюються на карликових самців і мешкають у статевих шляхах самки).

Сингамне визначення статі належить до хромосомного механізму визначення статі.

- У суспільних перетинчастокрилих комах (бджоли, джмелі, мурашки) самки продукують два типи яєць: запліднені і незапліднені (партеногенетичні). З яєць першого типу розвиваються диплоїдні самки, а з другого – гаплоїдні самці.

- Риби «чистильники» - в організмі закладаються зачатки двох типів статевих залоз, але розвивається лише один. Після загибелі самця, його функції бере на себе одна з самок, у якої починають розвиватися сім'яники.

- У кільчастого черва офріотроха молоді особини спочатку стають самцями, а досягнувши певних розмірів, перетворюються на самок.

Статеві хромосоми, крім визначення статі, виконують інші функції, оскільки містять гени, які впливають на різні системи органів. Успадкування ознак і властивостей, зумовлених генами, локалізованими в статевих хромосомах, називається ***успадкуванням, зчепленим зі статтю***. Це явище було відкрито Т. Морганом. Характер зчепленого зі статтю успадкування залежить від, того, в яких статевих хромосомах і в яких ділянках розміщені гени.

У статевих хромосомах міститься одна з найбільших груп зчеплення. Ці гени поділяються на три групи, залежно від того, в яких ділянках Х – та Y – хромосоми вони розміщені.

Гени частково зчеплені зі статтю:

- мають гомологічні локуси в статевих хромосомах;
- між ними можливий кросинговер;
- деякі хвороби: пігментна ксеродерма, хвороба Огучі.

Гени, повністю зчеплені зі статтю:

- розміщені в ділянці Х-хромосоми, відповідної їй немає в Y-хромосомі;
- кросинговер неможливий;
- гемофілія, дальтонізм, нецукровий діабет.

Голандричні гени:

- гени непарної ділянки Y- хромосоми;
- вони обмежені тільки чоловічою статтю;
- риб'яча шкіра, перетинчасті пальці, волосистий слуховий прохід.

У багатьох видів статеві хромосоми розрізняються за розмірами: Y – хромосома невелика, що знижує кількість генів, які локалізовані в ній. Це служить причиною гемізіготності.

Гемізіготність - стан гену, за якого на парній хромосомі повністю відсутній його алель. Такий стан виникає, коли є лише одна хромосома, відповідно не може бути ні гомозиготною, ні гетерозиготною. Вказані відмінності ведуть до генного дисбалансу: у Y – хромосомі міститься біля 29 генів, у X – хромосомі - біля 500 генів. У зв'язку з цим існують механізми компенсації доз генів.

Доза гена – кількість копій певного гена в розрахунку на ядро однієї клітини. Доза гена дорівнює числу гомологічних хромосом, у яких цей ген розміщений. Наприклад, для генів X – хромосоми, доза генів вдвічі більша ніж у чоловіків.

У ссавців компенсація досягається практично повною генетичною інактивацією однієї X – хромосоми. Відбувається вона за рахунок конденсації і хромосома перетворюється на компактні тільця, які отримали назву тільця Барра. Таким чином, дози функціонуючих генів стають однаковими у самців і самок.

Ознаки, детерміновані статевими генами, можуть успадковуватися різним чином:

- ознаки, обмежені статтю;
- ознаки, залежні від статі;
- ознаки, зчеплені зі статтю.

Ознаки, зчеплені зі статтю – їх гени розміщені в статевих хромосомах. Характеристику цих генів ми вже з'ясували.

V. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Бесіда

Що ви скажете про особливості генів, розміщених у статевих хромосомах?

Відповіді учнів:

№1. Ознаки, залежні від статі – їх гени розміщені в аутосомах, можуть проявлятися у самців і самок, але його прояв залежить від статі. Експресія цих генів залежить від гормонів: у вівців є домінуючий ген, який визначає розвиток рогів, його рецесивний алель, визначає відсутність рогів. Цей ген має домінуючий прояв тільки у самців, а у самок – він рецесивний. Тому гетерозиготні самці – рогаті, гетерозиготні самки – комолі, тільки у гомозиготному стані цей ген забезпечує наявність рогів у обох статей. У людини так успадковується ген, який визначає раннє полісіння.

№2. Ознаки, обмежені статтю – їх гени розміщені в аутосомах, але проявляються лише у представників однієї статі. Таке явище має дію, так як у представника статі можуть бути відсутні органи, які забезпечують певну властивість, а гени пригнічені. Наприклад, яйценосність у курей або молочність худоби.

Учитель. Отже, ми з'ясували механізми визначення статі та особливості прояву статевих генів.

VI. Підведення підсумків уроку

Учитель підбиває підсумки діяльності учнів на уроці, пропонує їм відповіді на запитання:

- Чи плідним для вас був цей урок?
- Для чого вам знадобляться знання, отримані на уроці?

VII. Повідомлення домашнього завдання

Опрацюйте теоретичний матеріал конспекту. Дайте відповідь на запитання: **Які фактори зовнішнього середовища впливають на стать майбутнього організму?**

Пропонуємо презентацію до уроку за посиланням:

<https://drive.google.com/open?id=0BycAD3LhkHiabVI5eEg3RTF2X28>

Урок №17

Практична робота №4

Тема. Розв'язування задач на успадкування статі та ознак, зчеплених зі статтю.

Мета: поглибити знання про генетику статі, сформувати навички практичного застосування знань з генетики статі, закріпити вміння розв'язувати задачі на успадкування ознак, зчеплених зі статтю.

Наочність та обладнання: таблиці «Цитологічні закономірності спадковості», «Генетика статі», дидактичні картки.

Хід уроку

I. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Бесіда

1. Пригадайте закономірності успадкування ознак, встановлені Г. Менделем.

2. Чи будуть діяти ці закономірності при успадкуванні ознак, які пов'язані зі статевими хромосомами?

Завдання уроку.

1. Опрацювати теоретичний матеріал з метою підготовки до розв'язування задач на успадкування ознак, зчеплених зі статтю.

2. Навчитися розв'язувати типи задач на успадкування ознак, зчеплених зі статтю.

Теоретичні відомості

Ознаки, які визначаються генами, що знаходяться в X-хромосомах, називаються ознаками, зчепленими зі статтю. Цю закономірність відкрив Т. Морган у досліджах із дрозофілами.

Механізми визначення статі неоднакові у різних видів. У людини статево визначальною є Y-хромосома, і у випадку анеуплоїдії при будь-якому числі X-хромосом, Y-хромосома обумовлює розвиток чоловічої статі.

У дрозофіли Y-хромосома не є визначальною для розвитку чоловічої статі. Розвиток статі у цього виду залежить від співвідношення кількості X-хромосом і кількості наборів аутосом.

За відношення $\frac{X}{A} = 1$, розвивається самка.

За відношення $\frac{X}{A} = 0,5$ – розвивається самець.

Якщо це співвідношення змінюється, то ознаки змінюються в бік інтерсексуальності або суперсексуальності.

Якщо $\frac{X}{A} > 1$, розвивається суперсамка.

Якщо $\frac{X}{A} < 0,5$ – суперсамець.

Якщо $0,5 < \frac{X}{A} < 1$ – інтерсекс.

Існують й інші механізми успадкування статі. Так, у перетинчастокрилих самки – диплоїдні, а самці первинногаплоїдні. Внаслідок цього самки гетерозиготні за генами, які контролюють стать, а самці гомозиготні за цими генами. У більшості видів у природі забезпечується співвідношення статей близьке до 1:1. Однак, існує ряд причин, які призводять до відхилення від цього співвідношення. До цих причин відносять наявність летальних факторів у статевих хромосомах, вибіркова смертність однієї із статей на різних етапах онтогенезу, нерозходження хромосом, модифікації статевого розмноження (партеногенез, андрогенез).

Цитогенетичні дослідження показали, що Y-хромосома значно менша за X-хромосому і майже не містить генів, тому гени X-хромосоми, за деяким винятком, не мають відповідних алелів у Y-хромосомі і перебувають у представників гетерогаметної статі у гемізиготному стані (одинарній дозі). Внаслідок цього рецесивні гени X-хромосоми обов'язково мають фенотипний, тоді як у представників гомогаметної статі їхній прояв може бути пригнічений домінантним алелем другої X-хромосоми. Спадкування ознак, зчеплених зі статтю, відрізняється від спадкування аутосомних ознак і не підпорядковується правилам Г. Менделя.

Основні особливості спадкування ознак, зчеплених зі статтю такі:

1. Результати прямого і зворотного схрещувань неоднакові
2. Самки і самці по-різному успадковують ознаки. Ознаки, зчеплені з X-хромосомою, у певних схрещуваннях передаються від матері синам, а від батька дочкам, тобто «хрест-навхрест». Ознаки, зчеплені з Y-хромосомою, передаються по лінії гетерогаметної статі.

3. Під час аналізу ознак, зчеплених зі статтю, необхідно у запис схрещування, крім умовного позначення генів, вводити позначення хромосом.

Алгоритм розв'язання задачі на успадкування, зчеплене зі статтю

Здорова жінка, батько якої страждав гемофілією, одружилася зі здоровим чоловіком. Яка ймовірність народження дитини, хворої на гемофілію?

Розв'язання

Ген гемофілії рецесивний, зчеплений з X-хромосомою і його зазвичай позначаємо символом h, ген нормального зсідання крові – H. Розпишемо можливі варіанти генотипів і відповідні їм фенотипи, причому ми повинні врахувати те, що жінки з генотипом XhXh, як правило, нежиттєздатні. Жінка здорова, але вона є гетерозиготним носієм гена гемофілії, що його отримала від батька-гемофіліка. Складаємо родовід, виходячи з умови, і даємо відповідь.

<p>Дано: H – ген нормального зсідання крові h – ген гемофілії $X^H X^H$ – здорова жінка з нормальним зсіданням крові $X^H X^h$ – здорова жінка з нормальним зсіданням крові, носій гена гемофілії $X^h X^h$ – жінка-гемофілік, нежиттєздатна $X^H Y$ – здоровий чоловік з нормальним зсіданням крові $X^h Y$ – чоловік-гемофілік</p>	<p>Схема шлюбу: $P \quad \text{♀} X^H X^h \times \text{♂} X^H Y$</p> <p>Гамети: $X^H \leftarrow X^H$ $X^h \leftarrow X^h$ $Y \leftarrow Y$</p> <p>F₁: $X^H X^H$ – 25% - здорова донька $X^H X^h$ – 25% - здорова донька $X^H Y$ – 25% - здоровий син $X^h Y$ – 25% - син-гемофілік</p> <p>Відповідь. Ймовірність народження у цій сім'ї дитини, хворої на гемофілію, становить 25%, і це буде хлопчик.</p>
---	--

Яка ймовірність народження дитини, хворої на гемофілію?

III. Виконання практичної роботи

Хід роботи

Завдання. Розв'яжіть задачі на успадкування ознак, зчеплених зі статтю.

I варіант

1. Батько і син дальтоніки, а мати має нормальний зір. Чи правильним буде міркування, що в цій сім'ї син успадкував хворобу від батька?

2. Жінка карликового зросту, яка має нормальний зір, одружилась з чоловіком-дальтоніком нормального зросту. Карликовий зріст передається як домінантна ознака, яка не зчеплена зі статтю, а дальтонізм – як рецесивна, зчеплена зі статтю. Якими будуть їх онуки, якщо їхня дочка одружиться зі здоровим чоловіком?

3. Установіть генотипи й фенотипи дітей, які народилися від шлюбу чоловіка-гемофіліка і жінки-дальтоніка, родичі якої не хворіли на гемофілію. Якими будуть фенотипи онуків, якщо діти візьмуть шлюб зі здоровими індивідами?

4. Здоровий чоловік альбінос одружився зі здоровою жінкою, батько якої хворів на гемофілію, а мати була альбіносом. Які діти можуть народитися в цьому шлюбі?

5. Жінка з II групою крові, яка має нормальний зір, одружилась із чоловіком дальтоніком, який має III групу крові. За яких генотипів батьків у цій сім'ї може народитися дитина дальтонік з I групою крові, визначте ймовірність її народження.

II варіант

1. Батько дальтонік хворіє на гіпертонію, а мати має нормальний тиск. Їх донька одружилась зі здоровим чоловіком. Якими будуть їхні діти і онуки, якщо діти одружаться зі здоровими індивідуумами?

2. Здорова жінка, брат якої хворіє на гемофілію, вийшла заміж за здорового чоловіка. У них народилась дитина гемофілік. Яка ймовірність того, що їхня друга дитина буде гемофіліком?

3. У жінки троє синів-дальтоніків із нормальним зсіданням крові і троє синів-гемофіліків, які мають нормальний зір. Установіть генотип матері.

4. У медико-генетичну консультацію звернулись двоє наречених: у сім'ї чоловіка, мати і сестра матері страждають важкою формою рахіту, який обумовлюється домінантним геном, локалізованим у Х-хромосомі. Яким був прогноз лікаря щодо ймовірності народження хворої дитини, якщо обоє наречених здорові?

5. Чоловік має з материнського боку бабусю з нормальним зором і дідуся-дальтоніка. Мати цього чоловіка хворіє дальтонізмом, а батько має нормальний зір. Визначте генотипи вказаних осіб та які будуть діти чоловіка, якщо він одружиться з жінкою, що за генотипом подібна до його сестри.

Висновки

Формування підсумків роботи за результатами практичної роботи.

IV. Підведення підсумків уроку

Інтерактивна вправа «Результат»

Учні по черзі роблять висновки про те, чого вони навчилися на уроці, якого результату досягли, розв'язуючи завдання, поставлені на уроці.

V. Повідомлення домашнього завдання.

Повторити теоретичний матеріал про генетику статі.

Тема 6. Генетика груп крові людини

Урок №18

Поняття про імуногенетику. Еритроцитарні антигенні системи

Мета: поглибити знання про механізм визначення груп крові людини, з'ясувати еволюційні причини виникнення груп крові, розвивати вміння працювати з додатковим матеріалом, з Інтернет – ресурсами; виховувати бережливе ставлення до власного здоров'я.

Наочність та обладнання: таблиця «Групи крові», мультимедійна презентація, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Бесіда

- Що ви знаєте про склад та властивості крові?
- Які функції виконують клітини крові?
- Які білки має кров людини?
- Що таке групи крові?

III. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

З давніх давен люди ведуть мову про чудодійні властивості крові. Ще Гомер у своєму творі про Одисея розповів історію про те, як головний герой

намагався повернути життя мертвому пророку Тиресію за допомогою тваринної крові.

Знаменитий лікар Гіппократ висунув гіпотезу про здатність крові здорових людей виліковувати душевні хвороби.

Існували легенди про те, як похилі люди, з метою повернути собі минулу молодість, пили кров помираючих гладіаторів.

Немічний папа Інокентій VIII, щоб помолодшати, випив напій з крові десятирічних хлопчиків.

Століттями кров була популярним лікувальним засобом серед воїнів – щоб вилікувати поранення та поповнити запаси крові, кров просто пили. В історії відомо, що єгипетські війська вели за собою стадо баранів.

Грецький цар Костянтин, який хворів на проказу, приймав ванни з крові.

На початку 17 сторіччя в Європі намагались переливати кров знекровленим собакам від мертвих собак та людини. Деякі спроби закінчувалися смертю собак і людини.

Перше вдале переливання крові людині від ягняти здійснили в 1667 році в Парижі, хоча наступні спроби закінчилися трагічно.

Наприкінці 19 сторіччя вперше здійснили переливання крові породіллі від її чоловіка. Експеримент закінчився вдало.

Проблемне запитання

• Чому в одних випадках кров була спасінням, в інших вбивчою силою?

Ми маємо з'ясувати, які генетичні механізми забезпечують існування груп крові.

IV. Вивчення нового матеріалу

Лекція-презентація

З історії відкриття груп крові

У 1900 році вчений Карл Ландштейнер проводив дослідження еритроцитів. Він помітив одну закономірність: у червоних тільцях одних людей може бути спеціальний маркер, який вчений позначив літерою А, у других – маркер В, у третіх не виявлялось ні А, ні В. Пізніше з'ясувалось, що маркери є особливими білками, які визначають видову специфічність клітин – антигенами. По суті він відкрив 3 групи крові людини. За своє відкриття отримав Нобелівську премію в 1930 році.

Четверта група крові була описана в 1902 році вченим Декастелло.

Не були визнані роботи Яна Янського, який незалежно від Ландштейнера виділив 4 групи крові.

На цьому дослідження еритроцитів не закінчилися. У 1927 році інші вчені виявили ще 4 антигени MNPrp на поверхні еритроцитів. У 1940 році був описаний ще один антиген, який отримав назву резус-фактор. У його системі існує 6 антигенів –CDEcde.

Група крові – це не тільки опис антигенних характеристик, які визначаються за допомогою методів визначення специфічних груп вуглеводів

та білків, але визначений етап еволюції травної та імунної систем людини, підсумок адаптації наших пращурів до змінних умов життя.

Поява груп крові

Вчені пов'язують виникнення 4-х груп крові з чотирма етапами розвитку людства.

Приблизно 40000 років тому назад з'являються сучасні люди – кроманьйонці. Головним джерелом енергії цих людей було м'ясо, тобто тваринний білок. Травна система кроманьйонців була найкращим чином пристосована для перетравлювання великої кількості м'яса – тому у сучасних людей з групою крові 0-типу кислотність шлункового соку дещо вища, ніж у людей з іншими типами крові. Кроманьйонці мали стійку імунну систему, яка дозволяла їм протистояти будь-яким інфекціям. Інші групи крові виділились шляхом мутацій з «першокрові» первісних людей

Наприкінці льодовикового періоду (25000 тис. років тому), ріст чисельності населення і неминуче знищення великих тварин призвели до того, що полювання не задовольняло потреби людей в їжі.

Чергова криза в історії людства сприяла розвитку землеробства та переходу до осілого способу життя. Такі зміни викликали зміни в травній та імунній системах. Головним джерелом енергії стає рослинний білок, все це призвело до появи «аграрно-вегетаріанської» групи крові А – типу. Люди з такою групою крові краще пристосовані до виживання в умовах великої скупченості, на відміну від представників з першою групою крові. Під час страшних глобальних епідемій чуми та віспи гарантією виживання була наявність у крові антигенів типу А.

Вважається, що прабатьківщина гену групи В знаходиться у передгір'ях Західних Гімалаїв на території нинішніх Індії та Пакистану. Скотарське господарство, яке вели давні люди тих місць, визначило особливу еволюцію травної системи – джерелом енергії стали молочні продукти.

10000 років тому починає відбуватися міграція скотарських племен зі Східної Африки та розширення експансії войовничих монголоїдів кочівників на північ. Це призвело до розповсюдження нового гену В, який дуже швидко проникає в східноєвропейські популяції.

Група крові АВ виникає (2000 років тому) в результаті змішування індоєвропейців (мали ген А) та варварів кочівників – носіїв гену В. На сьогоднішній день зареєстровано всього лише 6% європейців з групою крові АВ. Унікальність групи крові АВ полягає в тому, що її носії успадкували імунологічну стійкість двох груп – до автоімунних та алергічних захворювань.

Чим пояснюється група крові?

Групи крові – це генетично визначені ознаки, які не змінюються протягом життя за природних умов.

Група крові являє собою визначене поєднання поверхневих антигенів еритроцитів (аглютиногенів).

Термін «група крові» характеризує системи еритроцитарних антигенів, які контролюються певними локусами, які містять різне число алельних генів,

наприклад, А, В, 0. Термін «група крові» визначає її антигенний фенотип – сукупність всіх групових антигенних характеристик крові.

Мембрана еритроцитів несе більш ніж 300 антигенів, які мають здатність викликати проти себе утворення імунних антитіл. Частина цих антитіл з'єднана в 20 генетично контрольованих систем груп крові (ABO, RHRH⁺, MNS, Дафі, Леві, Дієго).

Дві найважливіші класифікації груп крові людини – це **система ABO** та **резус-система**. Система антигенів ABO відрізняється від інших груп крові тим, що містить у сироватці крові природні анти-А та анти-В антитіла – аглютиніни. Генетичний локус ABO розташований в довгому плечі 9-ої хромосоми та представлений генами А, В,0. Антиген Н є важливим попередником антигенів ABO. Локус Н знаходиться на 19-й хромосомі.

Гени А, В, Н контролюють синтез ферментів – гліколізтрасфераз, які формують особливі моносахариди, що створюють антигенну специфічність мембрани еритроциту - А, В, Н.

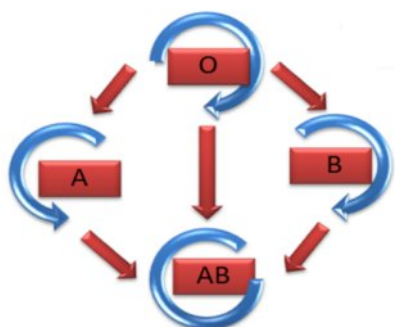
Їх утворення починається на ранніх етапах формування еритроцитів. Антигени А, В, Н формуються під впливом ферментів з речовини попередника. Спочатку ген Н через свій фермент формує з попередника антиген Н еритроцитів. Цей антиген, в свою чергу, є вихідним матеріалом для формування антигенів А та В еритроцитів. Тобто, кожний з генів А та В через активність свого ферменту формує з Н-антигену антигени А та В. Ген 0 не контролює трансферазу, тому Н залишається без змін, внаслідок чого формується група крові 0.

Систему групи крові ABO складають два еритроцитарні аглютиногени А та В та два відповідних антитіла – аглютиніни плазми α та β. Комбінація цих речовин визначає групу крові:

<i>Група крові</i>	<i>Аглютиногени</i>	<i>Аглютиніни</i>
I (O)	-	α та β
II (A)	A	β
III (B)	B	α
IV (AB)	AB	-

Визначення групової належності крові людини, широко застосовується в клінічній практиці при переливаннях крові та її компонентів, у гінекології та акушерстві при плануванні та супроводженні вагітності. Система груп крові ABO є основною системою, яка визначає сумісність та несумісність крові для переливання, тому що її складові антигени найбільш імуногенні.

Для правильного переливання крові повинна бути умова – **не повинні співпадати А і α, В і β в крові реципієнта.**



Якщо переливання крові здійснюється неправильно в організмі відбувається **аглютинація**

– склеювання та руйнування еритроцитів, що може призвести до смерті людини.

Наступна система групи крові – **система резус-фактора**. Резус – фактор (Rh-фактор) – це білок (антиген), був виділений з еритроцитів мавпи макаки-резуса (*Macacus resus*). Він виявлений в 1940 році К. Ландштейнером та А. Вінером. Біля 85% європейців мають цей білок у своїй крові і відповідно називаються резус-позитивними (Rh⁺). Останні 15%, у яких його немає – резус-негативні (Rh⁻). Відсутність білка резус-фактора є рецесивною ознакою. Резус-фактор зумовлений трьома домінантними тісно зчепленими генами – C, D, E, які розміщені в одній хромосомі. Оскільки вони тісно зчеплені, то їхнє успадкування моногенне.

Резус – фактор обов'язково визначають у разі переливання крові і трансплантації органів, тому що до нього в організмі резус-негативної людини виробляються антитіла, які призводять теж до аглютинації, ускладнень і до смерті. Тому при переливаннях враховують, що до резус-негативної крові не можна переливати резус-позитивну.

Антигени M та N були описані в 1927 році. Вони можуть бути присутні в організмі людини одночасно (MN), або порізно (або M, або N), але ніколи не можуть бути відсутні одночасно. За хімічним складом вони ймовірно відносяться до полісахаридів. Система MN належить до найскладніших та нараховує біля декількох десятків антигенів, які складно взаємодіють між собою. Проте ця система має невелике практичне значення, тому що антигенність її факторів невелика.

Система Дафі складається з 2 антигенів: Fy^a (66%) та Fy^b (83%), які контролюються парою алельних генів. У цілому система представлена трьома генотипами: Fy (a + b -) (17%), Fy (a + b +) (49%), Fy (a - b +) (34%). Активність антигенів Даффі невелика.

Система Дієго складається з двох груп – Di⁺ та Di⁻. Належність до Дієго-позитивної групи властива особам монголоїдної раси, серед яких Di⁺ - 36%. У крові європейців цей антиген не зустрічається. Фактор Di може бути причиною гемолітичної хвороби плода.

Імуногенетика – наука, яка поєднує імунологічні та генетичні методи дослідження. Вона вивчає спадкову обумовленість груп крові, ферментів, білків сироватки крові. Ця наука здатна вирішувати важливі сучасні проблеми: генетичний контроль імунної відповіді, генетика несумісності при трансплантації тканин, генетичний гомеостаз внутрішнього середовища людини. Кожний орган, тканина, біологічна рідина, містять тільки їм властиві антигенні речовини. Антигени успадковуються від батьків. Їхній синтез визначається генами, які успадковуються за менделівськими правилами, незалежно один від одного або зчеплено. Впродовж життя антигени залишаються сталими; вони не змінюються з віком, не залежать від дії факторів зовнішнього середовища. У різних організмів одного виду, за винятком монозиготних близнюків, набір антигенів різний.

В організмі у відповідь на введений антиген виробляється специфічний захисний компонент – антитіло, яке зв'язується з антигеном і нейтралізує його. Антитіла – це білки, синтез яких контролюється генами.

Тому всі імунологічні процеси, які відбуваються в організмі, зумовлені спадковістю.

Організм ніколи не виробляє антитіл проти тих антигенів, які є у нього, а тільки проти чужорідних. Антитіла завжди специфічні і взаємодіють тільки з тими антигенами, проти яких вони утворилися в організмі. Для виявлення антигенів використовують спеціальні сироватки, які місять певні антитіла (моноспецифічні сироватки).

Антиген та антитіло взаємодіють між собою, що супроводжується гемолізом, реакцією осадження, відторгнення трансплантату.

Імуногенетика вивчає успадкування групових факторів крові (ізоантигенів). Відкрито більш ніж 70 антигенів людських еритроцитів, біля 30 лейкоцитарних ізоантигенів, десятків сироваткових глобулінів. Вивчення ізоантигенів призвело до появи трансплантаційної імуногенетики, яка розв'язує питання про механізми взаємодії тканин донора та реципієнта.

Досягнення імуногенетики дозволяють розробляти нові підходи до виготовлення вакцин і подолання несумісності тканин. Один з таких підходів полягає в тому, щоб створити диференційовані вакцини з урахуванням генотипів хворих. Підвищення імуногенності вакцин, крім ефективного попередження захворювань, може виявитися важливим і для попередження можливих імунопатологій, що викликаються багаторазовим введенням антигенів.

V. Підведення підсумків уроку

Інтерактивна вправа «Інтерв'ю»

Уявіть собі, що до вас підходить журналіст і запитує, що цікавого відбулося впродовж уроку? Що б ви йому відповіли?

VI. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати лекційний матеріал.

<https://drive.google.com/open?id=0BycAD3LhkHiadldBUzZPTIBHRTg>

Урок №19

Тема. Успадкування груп крові системи АВО у людини

Мета: поглибити уявлення про еритроцитарні системи груп крові, про особливості успадкування груп крові за системою АВО, сформулювати практичні навички розв'язування задач на успадкування груп крові та резус-фактора.

Наочність та обладнання: таблиці «Групи крові за системою АВО», «Успадкування резус-фактора», мультимедійна презентація, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер, відеофрагмент «Визначення групи крові людини» <https://drive.google.com/open?id=0BycAD3LhkHiaRXlueEhyOWdZYUU>

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Бесіда:

- Чому існує різниця між кров'ю різних людей?
- Чим пояснюються наявність груп крові у людини?
- Які існують системи груп крові?
- Яке значення для медицини мають знання про групи крові?

III. Вивчення нового матеріалу

Міні-лекція

Успадкування групи крові за системою АВО

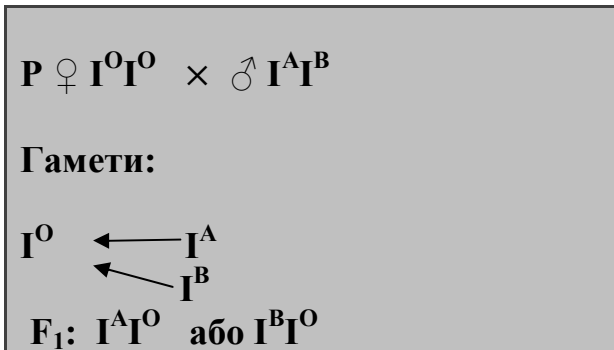
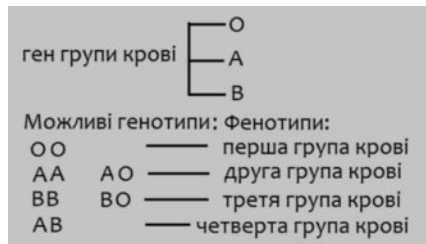
За системою АВО існують чотири різних фенотипи, що відрізняються один від одного сукупністю антигенів (аглютиногенів) А і В, що містяться еритроцитах крові й антитіл (аглютинінів) α і β , які знаходяться у сироватці крові.

Антиген А і антитіло L ніколи не можуть бути одночасно наявними, тому що під час взаємодії відбувається склеювання і випадання в осад еритроцитів (кров донора і реципієнта не сумісна). Слід пам'ятати, що сироватка реципієнта склеює еритроцити донора, тому в разі переливання крові потрібно, щоб антигени донора не зустрілися з однойменними антитілами реципієнта. Система груп крові АВО успадковується за типом множинних алелів одного гена, локус якого позначають літерою I (від слова «ізогемаглютиноген»). Множинних алелів три – I^A , I^B , які домінують над третім алелем I^0 , а між собою алелі I^A і I^B кодомінантні.

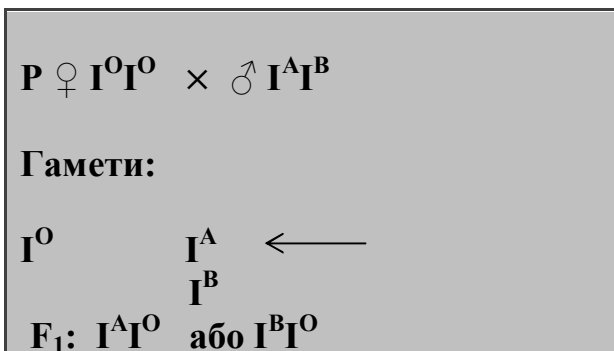
Алель I^A в еритроцитах крові людини контролює синтез антигену (аглютиногени) А, тому особи з генотипом $I^A I^A$, а також з генотипом $I^A I^0$ матимуть однаковий фенотип – другу групу крові II (А). Алель I^B контролює в еритроцитах крові синтез антигену (аглютиногени) В, тому особи з генотипом $I^B I^B$, а також з генотипом $I^B I^0$ матимуть теж однаковий фенотип – третю групу крові – III (В). Особи з генотипом $I^A I^B$ матимуть четверту групу крові – IV (АВ), оскільки алелі I^A і I^B кодомінантні. Кожна людина може успадкувати будь-які з трьох можливих алелів, але не більше ніж два. Успадкування двох алелів із трьох можливих відбувається за законами Менделя і незалежно від статі. Групи крові I(O), II (А), III (В) успадковуються за АД-типом. Четверта група крові успадковується за типом кодомінування.

Групи крові батьків		Можливі групи крові дітей			
Мати	Батько	I	II	III	IV
O	O	O	-	-	-
O	A	O	A	-	-
O	B	O	-	B	-
O	AB	-	A	B	-
A	A	O	A	-	-
A	B	O	A	B	AB
A	AB	-	A	B	AB
B	B	O	-	B	-
B	AB	-	A	B	AB
AB	AB	-	A	B	AB

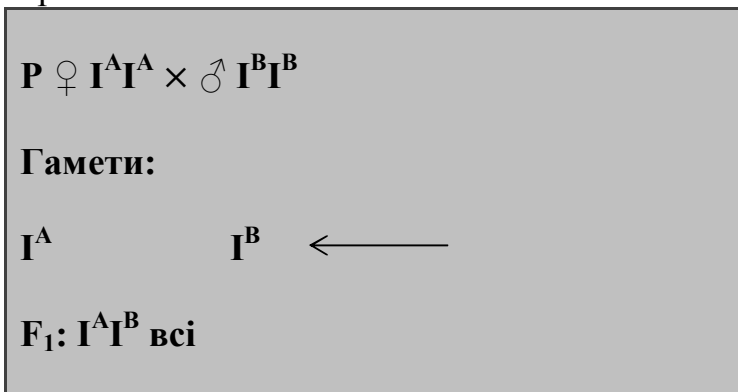
Наприклад, якщо один з батьків має I (O), а другий – IV (AB), їхні діти матимуть або III (B) – третю групу, або другу групу – II (A) крові:



Якщо батьки матимуть II (AA) і III (BB) , то всі діти матимуть IV (AB) групу крові:



Якщо батьки матимуть II (AA) і III (BB) , то всі діти матимуть IV (AB) групу крові:



Якщо батьки матимуть II (AO) та III (BO), то всі їхні діти матимуть будь яку групу крові.

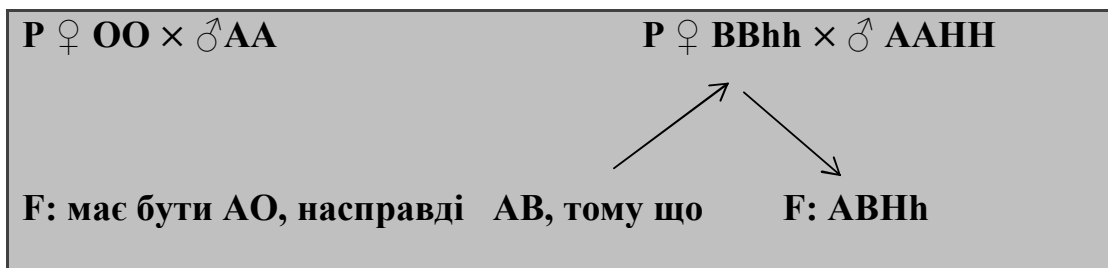
У деяких випадках діти народжуються з групою крові, якої за правилами успадкування ознак, бути не може. Це явище назвали **бомбейським феноменом**.

Перші відомості про це явище з'явилися у 1952 році, коли індійський лікар Вхенд проводив дослідження груп крові в одній сім'ї: у батька була перша група крові, у матері друга, а у сина – третя. Тільки наприкінці двадцятого сторіччя знайшли пояснення цьому явищу: якщо у людини на еритроцитах не утворюється вихідного антигену Н, людина не буде мати антигени А або В, тому що їм немає з чого утворитися.

Вихідний антиген Н кодується геном, який теж позначається Н:



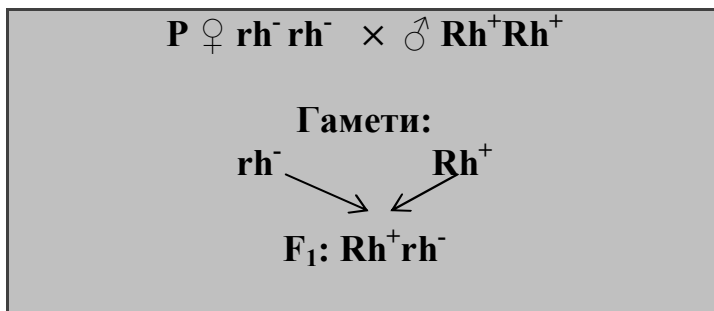
Наприклад, людина з генотипом **AA** повинна мати II групу крові, але якщо генотип буде **AAhh**, група крові буде I, тому що антигену **A** немає з чого утворитися. Якщо батьки матимуть II (AO) та III (BO), то всі їхні діти матимуть будь-яку групу крові.



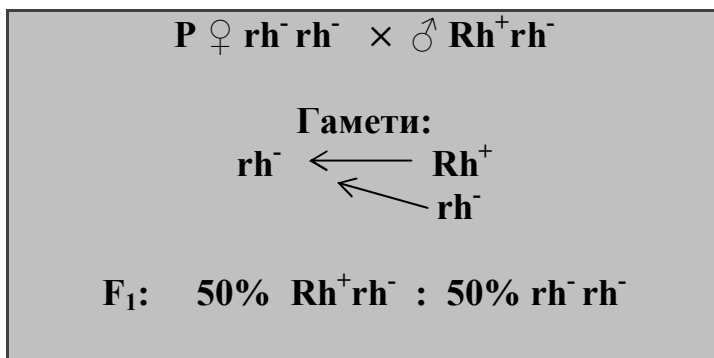
Відповідно статистики – в Індії таку кров мають 0,01% населення, в Європі – 0,0001% населення. Рідкісна група крові не приносить людині, у якої вона є, ніяких незручностей, крім однієї – при переливанні такій людині необхідно переливати таку ж кров.

Успадкування резус-фактора

Резус-фактор – це білок, який теж є в еритроцитах. Як ми раніше з'ясували, резус-фактор зумовлений трьома доміантними генами, які тісно зв'язані між собою, тому їх успадкування можна вважати близьким до моногенного. Якщо жінка резус-негативна, а її чоловік резус-позитивний, гомозиготний, всі їхні діти будуть резус-позитивні.



Якщо батько резус-позитивний, але гетерозиготний, ймовірність народження резус-позитивної дитини становить 50%.



Резус-фактор потрібно враховувати у вагітних, тому що він може спричинити резус-конфлікт між матір'ю і плодом і призвести до гемолітичної хвороби новонароджених, самовільних викиднів, мертвонародження. Якщо у матері кров – резус-негативна, а у батька – позитивна, скоріш за все дитина успадкує резус – крові батька, тому що – домінуюча ознака. Тоді виникає резус-конфлікт. Це явище пов'язане з тим, що резус-фактор плода є антигеном, до якого в крові матері утворюються антитіла, що вступають в реакцію аглютинації з резус-фактором плода. Це призводить до руйнування еритроцитів плода. Кров матері і дитини не змішується, тому перша вагітність завершується нормально.

Але під час народження першої дитини, коли плацента відшаровується, еритроцити дитини потрапляють до організму матері, де резус-антиген утворює антитіла. Ці антитіла під час наступної вагітності крізь бар'єр плаценти проникають у кров плода і склеюють еритроцити та спричиняють їх лізис, що призводить до гемолітичної хвороби.

IV. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Самостійне роз'ясування задач :

1. Гетерозиготний чоловік, який має III групу крові, одружується з жінкою, яка має I групу крові. Визначте можливі генотипи та фенотипи їхніх дітей.

2. У пологовому будинку переплутали хлопчиків. Батьки першої сім'ї мають I та II групи крові. А батьки другої – II та IV групи крові. Аналізами встановлено, що в дітей I та IV групи крові.

3. У карооких батьків двоє блакитнооких дітей мають I та IV групи крові, а двоє карооких – II та III. Карий колір очей домінує над блакитним і визначається аутосомним геном. Яка ймовірність народження в цій сім'ї блакитноокої дитини з I групою крові?

4. Чоловік з резус-негативною I групою крові одружився з жінкою, що має резус-позитивну IV групу крові. Які діти за групами крові та резус-фактором можуть у них народитися?

5. Батьки кароокі з II групою крові (Rh+) та гетерозиготні за всіма трьома ознаками. Яка ймовірність народження в цій сім'ї блакитноокої дитини з I групою крові (Rh-)?

V. Підведення підсумків уроку

Бесіда

- ***Чи плідним для вас був цей урок?***
- ***Для чого вам знадобляться знання, отримані на уроці?***
- ***Ваші побажання вчителю.***

VI. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати теоретичний матеріал конспекту.

Тема 7. Нехромосомна спадковість

Урок №20

Успадкування ознак і властивостей організму, зумовлених цитоплазматичними структурами

Мета: розширити знання учнів про генотип людини, його цілісність та властивості на організмовому рівні; поглибити знання про геномні мутації на рівні мітохондрій, з'ясувати роль мітохондріальної ДНК у питанні поширення популяцій людей по планеті.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, мультимедійна презентація, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Евристична бесіда

Учитель. У свій час Бернард Шоу висловив таку думку: «Наука ніколи не розв'язує питання, не поставивши при цьому десяток нових». Ці крилаті слова безпосередньо стосуються нашого уроку. Щоб відповісти на основні питання сьогодення уроку – **Що таке мітохондріальний геном? Як успадковуються гени мітохондріального геному? Що являє собою метод цитоплазматичної заміни? Яка роль мітохондріальної ДНК у питанні поширення популяцій людей на планеті? – ми спочатку маємо з'ясувати таке:**

- Що таке «генотип»?
- Що таке «геном»?
- Як відбувається організація геномів у прокаріот і еукаріот?
- Яке походження еукаріотичних клітин?

- Яка будова мітохондрій?
- Що таке цитоплазматична спадковість? Змодельуйте визначення цього поняття, використовуючи отриману інформацію.

III. Вивчення нового матеріалу

Лекція-презентація

Цитоплазматична спадковість уперше відкрита К. Корренсом і Е. Бауером у 1909 р. у квіткових рослин. Пізніше було доведено присутність стабільних і постійних генетичних детермінант, які не розщеплюються подібно з хромосомними і які знаходяться поза ядром. Успадкування ознак мінливостей організму, зумовлених цитоплазматичними структурами, доведено для багатьох рослин, тварин і людини.

Носіями спадковості можуть бути тільки органели клітини, які здатні до самовідтворення. Серед них одні регулюють клітинний метаболізм (мітохондрії і пластиди), а інші – продукують фібрилярні утворення (клітинний центр, або центросоми, і базальні гранули, або кінетосоми). Доведено, що в цих цитоплазматичних структурах присутня ДНК, яка використовується для передавання спадкової інформації. На відміну від сталої кількості хромосом, нехромосомні структури представлені в клітині багатократно (близько 100 пластид, 700 мітохондрій, 100000 рибосом). Завдяки такій кількості цих органел, цитоплазма в порівнянні з ядром, менш мінлива, а невеликі числові їх зміни не супроводжуються істотними порушеннями ознак в організмі.

Під впливом різних зовнішніх чинників в організмі відбуваються специфічні зміни компонентів нехромосомної спадковості. Вони можуть істотно відрізнятися між собою за стійкістю генотипного прояву. Найменш стійкі зміни отримали назву генокопії.

Фенокопії – це індуковані зміни ознак організму, які зберігаються тільки впродовж його життя. Нащадки такого організму при статевому розмноженні втрачають ці ознаки.

Отримано достатню кількість доказів того, що мітохондрії людини мають власну спадковість. Ідентифіковані всі гени мітохондріального геному, які успадковуються лише від матері через цитоплазму яйцеклітини. Охарактеризовано унікальні властивості організації мітохондріального геному, що відрізняється від ядерного, мутації якого зумовлюють низку хвороб людини. У ньому нараховується 16600 нуклеотидних пар. Мітохондрії передаються цитоплазмою під час поділу. Спермії не мають мітохондрій, оскільки цитоплазма елімінується при дозріванні чоловічих статевих клітин. У кожній яйцеклітині міститься 25000 мітохондрій, кожна мітохондрія має кільцеву хромосому. Мітохондріальна ДНК людини може розглядатись як найменша хромосома організму, що складається з 5-10 ідентичних копій ДНК, які несуть 16568 нуклеотидних пар з 37 генами, що відповідають за біосинтез 13 білків та 22 тРНК. Така коротка нуклеотидна послідовність мітохондріальної ДНК кодує лише незначну частину всіх білків і РНК, що містяться у мітохондріях

Доведено, що мітохондріальна ДНК передається тільки від матері всім її нащадкам і від дочок всім її поколінням (материнське успадкування). Оскільки мітохондріальна ДНК належить тільки одному з батьків, то рекомбінаційні зміни, властиві для ядерної ДНК в мейозі, відсутні, отже відсутня і комбінативна мінливість. Нуклеотидна послідовність зазнає змін від покоління до покоління тільки за рахунок мутацій, які відбуваються в десяток разів інтенсивніше, ніж в ядерній ДНК.

Наприкінці ХХ ст. виділено окремий розділ генетики – мітохондріальна генетика та новий розділ медицини – мітохондріальна патологія. Класичними патогномічними проявами мітохондріальних хвороб вважаються міопатії, енцефалопатії, лактат-ацидоз, синдром Кернса-Сейра, міоклонус-епілепсія атрофія зорового нерва Лебера, доброякісні пухлини та інші. Для хвороб такого генезу властивий значний клінічний поліморфізм.

Однією з форм генної терапії можна вважати трансплантацію мітохондрій (чи метод цитоплазматичної заміни) – нещодавно розроблений метод, що дозволяє лікувати деякі форми безпліддя та запобігати розвитку в плода захворювань, пов'язаних із дефектом мітохондрій. Мітохондрії мають власну ДНК, що кодує кілька білків, транспортних та рибосомних РНК. Попри невеличкий розмір, ця ДНК необхідна для нормального функціонування клітини, і мутації в ній призводять до серйозних, часто летальних, порушень розвитку дитини. Мітохондріальна ДНК успадковується дитиною від матері (обумовлюючи цитоплазматичну спадковість), і якщо мати має в ній мутації, дитина також народиться хворою.

У важких випадках єдиним дієвим методом вирішення цієї проблеми є використання здорових мітохондрій від донора для заміщення мітохондрій матері, що несуть мутації в мітохондріальній ДНК. Вже розроблено методи, що дозволяють переносити ядро із яйцеклітини чи зиготи пацієнтки до здорової яйцеклітини чи зиготи, отриманої від жінки-донора. Така яйцеклітина, що містить хромосомний матеріал двох батьків та мітохондрії від третьої жінки, дає початок здоровому зародку, який нормально розвивається у матці жінки пацієнтки.

Метод цитоплазматичної заміни має декілька етапів:

1. Виявляється зигота пари пацієнтів з ушкодженими мітохондріями.
2. Здорове ядро виймається із ушкодженої зиготи.
3. Ядро видаляється із здорової зиготи.
4. Ядро пацієнтів переміщується до зиготи донорів зі здоровими мітохондріями.
5. Внаслідок проведених маніпуляцій отримують ембріон, позбавлений мітохондріальних хвороб.

На місці зигот можуть бути яйцеклітини, тоді після перенесення ядра здійснюють штучне запліднення сперматозоїдами батька.

Нещодавно українським лікарям вдалося успішно здійснити пересадку мітохондрій, завдяки чому у січні 2017 року у Києві народився здоровий хлопчик.

Технологію пересаджування мітохондрій у популярній літературі іноді називають народженням дитини від трьох батьків, але з таким визначенням не згодні більшість фахівців, що працюють у цій галузі. Мітохондріальна ДНК кодує лише 13 білків людини з кількох десятків тисяч, що є в організмі, тобто її внесок до формування фенотипу людини мінімальний.

Останнім часом мітохондріальна ДНК використовується в популяційних дослідженнях, вирішенні питання поширення *Homo sapiens* по планеті та походження людських рас, походження і генетичної структури окремих етносів і популяцій.

Так, досить цікавими є наукові дослідження щодо домінування на планеті нащадків мітохондріальної Єви.

Мітохондріальна Єва – ім'я, дане молекулярними біологами жінці, яка була останнім спільним предком усіх нині існуючих людей по материнській лінії. Оскільки мітохондріальна ДНК успадковується тільки по материнській лінії, у всіх нині сучасних людей така ДНК була отримана від «Єви».

Мітохондрії – це внутрішньоклітинні органели, що мають невелику власну хромосому. На відміну від ядерної ДНК, яка містить переважну кількість генів і в процесі статевого розмноження піддається рекомбінації, так що нащадки отримують половину генів від батька, а другу половину від матері, мітохондрії та їх ДНК дитина отримує тільки з материнської яйцеклітини. Оскільки мітохондріальна ДНК не піддається рекомбінації, зміни в ній можуть відбуватися виключно за допомогою рідкісних випадкових мутацій. Шляхом порівняння послідовності мітохондріальної ДНК і виникнення в ній з часом мутацій можна не тільки визначити ступінь споріднення нині існуючих людей, а й приблизно вирахувати час, необхідний для накопичення мутацій в тій чи іншій популяції людей. Таким чином, можна обчислити і епоху, коли мутацій ще не було, і предкова популяція людей була генетично однорідною.

У 1987 році Ребекка Канн (Rebecca Cann) з колегами припустили, що мітохондріальна Єва могла жити між 140000 і 280000 тисяч років тому. Згідно з більш пізніми розрахунками мітохондріальна Єва жила близько 140000 тисяч років тому в Східній Африці.

Хоча мітохондріальна Єва названа в честь біблійної, її не слід ототожнювати з біблійним персонажем або вважати, що всі люди є нащадками лише однієї жінки. Мітохондріальна Єва – наукова абстракція, створена для спрощення розрахунків. Насправді мова йде про відносно однорідну генетичну популяцію, серед нащадків якої більшість нині існуючих людей отримали мітохондріальну ДНК від однієї жінки, в той час як нащадки інших жінок по прямій жіночій лінії тієї ж предкової популяції не дожили до наших днів. Якщо у жінки немає жодної дочки, то її мітохондріальна ДНК не буде передана нащадкам далі її власного сина, хоча половину інших генів успадкують сини і їх нащадки.

Оскільки популяційні генетики вважають батьківщиною мітохондріальної Єви Африку, її іноді називають африканською Євою. При найдавнішому поділі предкової популяції у людей утворилися чотири гаплогрупи L0, L1, L2, L3. З

них, перша переважає у бушменів, друга у пігмеїв. Дві останні також є у африканських народів, але тільки від гаплогрупи L3 відходять макрогрупи M і N, носії яких мігрували з Африки в Євразію.

Існують альтернативні пояснення мітохондріальної генеалогії народів Землі. Наприклад, аналогічне генеалогічне древо могло виникнути, якщо на ранній стадії розселення більшість людей загинула через якісь епідемії або природні катастрофи, а ті, що вижили представляли собою невелику групу кровних родичів. Однак спроби побудувати генеалогію на підставі дослідження інших генів не підтверджують гіпотезу катастрофи. Крім того, слід брати до уваги обмін генами, який відбувався в результаті шлюбів між далекими родичами, в результаті чого геноми продовжували змішуватися в популяціях вже після виходу з Африки. Найбільша різноманітність мутацій, яка спостерігається в африканських народів, також можна пояснити по-різному. З одного боку, це може бути результатом тривалого проживання предкової популяції в Африці. З іншого боку, в Африці часів палеоліту населення могло бути просто чисельнішим, ніж в інших регіонах.

IV. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Бесіда

- Що являє собою метод цитоплазматичної заміни?
- З якою метою використовують метод цитоплазматичної заміни у генній терапії?
- Чим відрізняються мітохондрії від ядерної ДНК?
- Яким чином успадковується мітохондріальна ДНК?

V. Підведення підсумків уроку

Учитель. Ми спробували лише частково розглянути питання цитоплазматичної спадковості. Чи є у вас питання з цієї теми? Чи виник інтерес? Ваші побажання вчителю.

Повідомлення домашнього завдання

Опрацюйте лекційний матеріал конспекту. Дайте відповідь на запитання:

1. Чи погоджуєтесь ви з твердженням учених, що внесок мітохондріальної ДНК у формуванні фенотипу людини мінімальний?

Тема 8. Методи вивчення спадковості людини

Урок №21

Мета: розширити знання учнів про різні методи генетики, їхні особливості та діагностичне значення; дізнатися про значення близнюкового методу та застосування його в медичній практиці, про біохімічні методи для діагностування молекулярних хвороб.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, додаткова література, мультимедійна презентація, репродукції картин членів королівських династій Європи, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Бесіда

1. Які вам відомі закономірності успадкування ознак, відкритих Г. Менделем?
2. Які існують типи успадкування ознак?
3. Що таке каріотип?
4. Що являє собою статевий хроматин?
5. Яка роль середовища і спадковості в розвитку генетичних захворювань?

III. Вивчення нового матеріалу

Лекція-презентація

План

Методи вивчення спадковості людини:

- ***генеалогічний***
- ***близнюковий***
- ***цитогенетичний***
- ***біохімічний***
- ***метод вивчення статевого хроматину***
- ***метод вивчення соматичних клітин***
- ***молекулярно-генетичний***
- ***метод гібридизації соматичних клітин***
- ***метод секвенування геному***
- ***популяційно-статистичний.***

Для вивчення спадкових ознак у людини використовують різні біохімічні, морфологічні, імунологічні, електрофізіологічні методи.

Генеалогічний метод

У медичній генетиці цей метод є провідним при медико-генетичному консультуванні сімей. Генеалогія – вчення про родоводи.

Суть генеалогічного методу полягає у вивченні спадковості людини шляхом урахування та аналізу спадкових ознак у ряді поколінь пробанда, встановленні родинних зв'язків, простеженні ознак або хвороби серед близьких і далеких, прямих і непрямих родичів.

Метод допомагає з'ясувати:

- патологію (ознака в конкретній родині спадкова чи набута);
- за яким типом успадковується патологія в родині (зчеплений зі статтю або незчеплений зі статтю)(A-D, A-P, X-D, X-P чи Y - зчеплені);
- генотип пробанда (AA, Aa, aa);
- гетерозиготне носійство патологічного гена (Aa);
- ймовірність народження хворої дитини в родині пробанда.

Недолік цього методу – труднощі щодо збирання інформації. Значна кількість людей не знають про стан здоров'я і причини смерті навіть близьких родичів, тим більше родичів подружжя. Тому, чим більше членів родини буде опитано, тим більше шансів на отримання достовірних і повних відомостей.

Пробанд – особа, від якої починають складати родовід; пацієнт, щодо якого здійснюється медико-генетична консультація. Він може бути як хворим,

так і здоровим. У родоводі пробанда позначають стрілкою. Рідних братів і сестер пробанда називають сибсами.

Генеалогічний метод умовно поділяють на два етапи: складання родоводу і генеалогічний аналіз.

I етап – складання родоводу

1. Зібрати якомога більше відомостей про якомога більшу кількість родичів (щонайменше 3-4 покоління пробанда).

Усі відомості про пробанда збирають у хронологічному порядку. Зібравши відомості про пробанда, переходять до збирання даних про його сибсів. Важливо знати, скільки було дітей у родині, скільки померло і з яких причин, як фізично і розумово розвивалися діти, на що вони були хворі, за яких умов захворіли і померли. Аналітичні відомості збирають на кожного сибса, обов'язково зазначають вік батьків до моменту народження кожного із сибсів. Під час збирання відомостей про батьків і родичів пробанда особливу увагу приділяють віку, національності, місцю проживання родини і предків, професії, наявності хронічних захворювань.

2. Знати умовні позначення, які застосовуються під час складання родоводу.

3. Складати родовід треба із середини аркуша.

4. Додати до родоводу легенду.

Після збирання аналітичних даних починають об'єктивно обстежувати пробанда і його родичів. Обстеження полягає в детальному огляді з описом фенотипних проявів захворювання. Ретельний клінічний огляд хворого та його родичів з урахуванням симптомів (мікроаномалій) дає змогу встановити діагноз або запідозрити різні хвороби.

Під час клінічного огляду пробанда потрібно врахувати всі вади його розвитку, оскільки висока ймовірність генетичної схильності до різних захворювань часто фенотипно проявляється як мікроаномалії розвитку.

Після збирання генеалогічних даних починають складати родовід.

Родовід – це графічне зображення родинного дерева. Для цього використовують умовні позначення.

Правила складання родоводу:

1. Починати складати родовід з центру аркуша, щоб бічні гілки родоводу не виходили за його межі.

2. Складати родовід потрібно з пробанда. Порядок складання родоводу – від наступних до попередніх поколінь; спочатку – покоління пробанда і його дітей, а потім – його батьки;

3. Кожне попереднє покоління зображують вище від лінії пробанда, а наступне – нижче. Усіх членів родоводу треба розташувати чітко за поколіннями в один рядок;

4. Для зручності складання родоводу спочатку зазначають родинні зв'язки за материнською лінією пробанда, після цього зображують лінію батька.

5. Біля символу кожного члена родини вказують його вік.

6. Особисто обстежених членів родини позначають знаком оклику «!».

7. Подружжя родичів пробанда, якщо вони здорові, можна не зображувати в родоводі.

8. Зліва кожне покоління позначають римською цифрою, а всі індивіди в цьому поколінні – арабськими цифрами. До родоводу включають усіх членів сім'ї: здорових, мертвонароджених і викиднів, дефективних та розумово неповноцінних.

9. Необхідно поставити дату, коли було складено родовід.

10. Додати до родоводу легенду (опис родоводу).

У легенді мають бути:

1. Дані клінічного і позаклінічного обстеження пробанда;

2. Відомості про результати огляду лікарем пробанда та його родичів.

3. Дані анамнеза родичів пробанда (треба порівняти з даними, які отримано під час клінічного огляду пробанда).

4. Відомості про родичів, які мешкають в інших місцевостях.

Таким чином, генеалогічний метод вимагає точного виконання і старанної техніки. Насамперед потрібно чітко встановити діагноз пробанда, оскільки багато захворювань, особливо домінантних, мають значний поліморфізм.

Після складання родоводу починають його аналізувати.

II етап – аналіз родоводу

З аналізу родоводу можна:

1. Установити, дана ознака чи захворювання в родині лише поодинокі чи виявлено кілька випадків такої патології в родині (родинний характер); дане захворювання спадкове чи набуте.

2. Визначити тип успадкування даної хвороби (ознаки) в родині (зчеплений зі статтю – хворіють найчастіше представники тільки однієї статі; не зчеплений зі статтю – хворіють однаково представники обох статей: домінантний чи рецесивний).

3. З'ясувати, за якою лінією (батька чи матері) передається захворювання.

4. Визначити генотипи пробанда і його подружжя (гомо- чи гетерозиготи за досліджуваною ознакою).

5. Визначити ймовірність народження хворих дітей у родині пробанда. І на основі цього можна:

- розробити план лікування і профілактики захворювання, дати пораду пробанду та його родині;

- визначити за родоводом осіб, у яких ймовірність даного захворювання велика; скласти план їхнього обстеження й уточнення діагнозу. Однак необхідно виключити можливість генокопій, наприклад, якщо один і той самий шкідливий чинник діяв на жінку під час вагітностей, то в неї можуть народитися діти з однаковими вадами розвитку.

Близнюковий метод

Близнюковий метод полягає у вивченні закономірностей успадкування ознак моно- і дизиготних близнюків. Суть методу полягає у порівнянні прояву ознаки у різних групах близнюків. Монозиготні близнюки, що розвиваються із однієї заплідненої яйцеклітини генетично ідентичні, оскільки мають 100% загальних генів. Порівняння монозиготних близнюків, що виховуються за різних умов постембріонального періоду, дозволяє виявити ознаки, у формуванні яких істотна роль належить чинникам середовища.

Труднощі близнюкового методу пов'язані, по-перше, з відносно низькою частотою народження близнюків у популяції, що ускладнює добір достатньої кількості пар з даною ознакою, зокрема: частота народження близнюків у різних країнах неоднакова (1:84 – 1:86). З них близько ¼ монозиготні. Найчастіше близнюки народжуються в країнах Прибалтики, рідко – в південних країнах. Схильність до народження близнюків передається за материнською лінією. По-друге, з ідентифікацією монозиготності близнюків, що має велике значення для одержання достовірних результатів.

Будь-яке близнюкове дослідження ґрунтується на діагностиці зиготності партнерів пари. Тобто встановлюють факт моно- або дизиготного походження близнюків. Діагностика зиготності полягає у вивченні схожості (конкордантності) і відмінності (дискордантності) партнерів близнюкової пари за сукупністю таких ознак, які зазнають незначних змін під впливом середовища (метод подібності).

Інший метод діагностики зиготності близнюків – імуногенетичний, тобто порівнюють еритроцитарні антигени, склад білків, сироватку крові тощо близнюків-партнерів. Ці ознаки не залежать від жодних чинників зовнішнього середовища і не змінюються протягом життя людини. Застосовують також метод анкетування.

Близнюковий метод у медицині слугує для визначення ролі спадковості й впливу зовнішнього середовища на розвиток захворювання. Для цього досить порівняти відсоток конкордантних ознак у парах монозиготних та дизиготних близнюків.

Розрахувати відсоток спадковості можна за формулою Хольцингера:

$$H = \frac{КМБ - КДБ}{100\% - КДБ} \times 100\%$$

де Н – коефіцієнт спадковості (англ. heredity – спадковість), МБ – моно- і ДБ – дизиготні близнюки, К – конкордантність.

Оскільки кожна ознака – наслідок взаємодії спадковості та чинників середовища і становить у сукупності 100% (1,0), то за формулою $E+N=100$ можна визначити вплив середовища на розвиток захворювання:

$$E=100-N,$$

де Е – коефіцієнт впливу середовища.

При Н, що дорівнює одиниці, ознака цілком визначається спадковим компонентом; при Н, що дорівнює нулю, визначальну роль відіграє вплив

середовища. Коефіцієнт, який близький до 0,5, свідчить про приблизно однаковий вплив спадковості і середовища на формування ознаки.

Розглянемо це на прикладі туберкульозу. Якщо один з монозиготних близнюків хворий на туберкульоз, то й інший у 67 випадках із 100 також буде хворий (у 67 % випадків вони конкордантні). Коли один з дизиготних близнюків хворіє на туберкульоз, то другий хворіє лише в 23 випадках із 100 (у 23% випадків вони конкордантні).

За формулою Хольцингера можна визначити коефіцієнт спадковості в генезі туберкульозу:

$$H = \frac{KMB - KDB}{100\% - KDB} \times 100\%$$

$$H = \frac{67-23}{100-23} \times 100\% = \frac{44}{77} = 57\%$$

Спадковість у генезі туберкульозу становить 57%. Визначаємо роль середовища в генезі туберкульозу за формулою:

$$E = 100 - H,$$

$$E = 100 - 57 = 43\% (0,43).$$

Отже, за такими захворюванням, як туберкульоз, конкордантність монозиготних близнюків значно вища, ніж дизиготних. Незважаючи на те, що перше захворювання є інфекційним, а друге залежить від умов харчування, можна констатувати, що в обох випадках важливу роль відіграє генетично зумовлена сприйнятливості до цих захворювань, тобто туберкульоз належить до мультифакторіальних захворювань (захворювання зі спадковою схильністю).

За допомогою близнюкового методу проведені численні дослідження природи схильності до серцево-судинних захворювань.

Результати дослідження близнюковим методом - схильності до серцево-судинних хвороб

Конкордантність близнюків, у (%):

<i>Хвороба</i>	<i>Монозиготних</i>	<i>Дизиготних</i>
Гіпертонічна хвороба	26,2	10,0
Інфаркт міокарда	19,6	15,5
Інсульт	22,4	10,8
Ревматизм	26,0	10,5

За допомогою близнюкового методу було доведено, що обдарованість та інтелект також успадковуються. Але чи буде ця людина обдарованою особистістю (видатним музикантом, математиком або поетом) залежатиме від оточуючого середовища – освіти, виховання.

Таким чином, близнюковий метод дав змогу довести основний закон генетики розвитку: індивідуальні властивості кожного організму формуються в онтогенезі під впливом (контролем) генотипу та середовища. Закон взаємодії

спадкових чинників і фізичного та соціального середовища впливає на формування всього організму людини - особливості будови її тіла, фізіологічні функції, розвиток патологій.

Близнюковий метод у медицині – це поширений метод контролю за партнером, який дає можливість оцінити лікувальний ефект фармакологічних препаратів.

Крім того, близнюковий метод дає змогу визначити експресивність та пенетрантність гена, встановити ефективність впливу на організм зовнішніх чинників (лікувальних засобів, навчання, виховання) та спадковий характер ознаки хвороби – спадкова чи неспадкова.

Метод також застосовують при медико-генетичному консультуванні сімей та у фармакогенетиці.

Цитогенетичний метод, його значення

Цитогенетичний аналіз дозволяє записувати діагноз спадкового захворювання у вигляді каріотичної формули. Цитогенетичний метод (метод хромосомного аналізу) ґрунтується на мікроскопічному дослідженні структури і кількості хромосом. Він набув широкого застосування у 20-ті роки ХХ ст., коли було отримано перші відомості про кількість хромосом у людини. У 30-х роках були ідентифіковані перші 10 пар хромосом. У 1956 р. шведські вчені Дж. Тійо і А. Леван вперше довели, що у людини 46 хромосом.

Цей метод використовують для: вивчення каріотипів організмів; уточнення числа хромосомних наборів, кількості і морфології хромосом, для діагностики хромосомних хвороб; складання карт хромосом; для вивчення хромосомного поліморфізму в людських популяціях.

Це дає можливість діагностувати багато спадкових хвороб, вивчати мутаційний процес, складні перебудови і найменші хромосомні аномалії у клітинах, які вступили у фазу поділу та поза поділом.

Метод вивчення статевого хроматину, його значення

У 1949 р. при дослідженні нервових клітин кішки в інтерфазному ядрі М. Л. Барр і Е. Бертрам виявили темно забарвлені хроматинові тільця, які були відсутні у клітинах kota. Ці забарвлені структури отримали назву тілець Барра. Аналогічні тільця згодом були виявлені у клітинах слизової оболонки порожнини рота жінок, але їх не було у чоловіків. Згодом було доведено, що тільця Барра – інактивована Х- хромосома особин жіночої статі є у всіх ссавців. Х-статевий хроматин – це спіралізована, неактивна Х-хромосома. У жінок дві Х-хромосоми, одна з яких спіралізована і неактивна. Саме вона і має вигляд глибоки (тільця). Існує достатньо простий цитологічний метод ідентифікації тілець Барра, який використовується у якості експрес-метода для виявлення відсутності або наявності зайвої Х-хромосоми. Так, у жінок із синдромом Шерешевського-Тернера (45, X), тільця Барра не виявляються, при синдромі Клайнфельтера (47, ХХУ) у чоловіків виявляється лише одне, а при синдромі (47, ХХХ) два тільця Барра. У зародка жіночої статі Х-хроматин з'являється на 16-й день, коли в ембріоні нараховується 2500-5000 клітин. Цей метод також

застосовується при визначенні статі при гермафродитизмі та у разі безплідності у чоловіків і жінок.

Метод гібридизації соматичних клітин

Соматичні клітини містять увесь об'єм генетичної інформації. Отримують соматичні клітини людини із різних органів (шкіра, кістковий мозок, клітини крові, тканини ембріонів).

У 1960 р. французький біолог Ж. Барський, вирощуючи поза організмом у культурі тканини клітин двох ліній мишей, виявив, що деякі клітини за своїми морфологічними і біохімічними ознаками були проміжними між вихідними батьківськими клітинами. Гібридизація соматичних клітин проводиться в широких межах не тільки між різними видами, але й типами: людина і миша, людина і комар, муха і курка тощо.

Використання методу гібридизації соматичних клітин дає можливість вивчати механізми первинної дії і взаємодію генів. Культури соматичних клітин використовують для визначення мутагенної дії факторів навколишнього середовища. Розширюються можливості точної діагностики хвороб на біохімічному рівні у дорослих і до народження у плодів.

Молекулярно-генетичні методи

Молекулярно-генетичні методи застосовуються для виявлення варіацій у структурі досліджуваної ділянки ДНК, а також для розшифрування первинної послідовності основ. Ці методи ґрунтуються на «маніпуляціях» з ДНК і РНК.

Основні етапи молекулярно-генетичного методу

1. Отримання зразків ДНК або РНК - вихідний етап усіх методів. Джерелом геномної ДНК є будь-які клітини, що мають ядро. Частіше використовують периферійну кров (лейкоцити), хоріон, амніотичні клітини, культури фібробластів. Основне завдання – накопичення необхідної кількості певних фрагментів ДНК. Полімеразна ланцюгова реакція (ПГР) – це метод ампліфікації ДНК за умов *in vitro*. Відповідно до нуклеотидної послідовності кінців досліджуваної ділянки застосовують два олігонуклеотидних праймери (приманки). Довжина праймерів 20-30 нуклеотидів. Процес ампліфікації полягає у здійсненні повторюваних циклів.

2. Рестрикція ДНК на фрагменти за допомогою рестриктаз. Основна їх властивість – розривати дволанцюгову ДНК у визначених послідовностях нуклеотидів. Рестриктази – ферменти, виділені з бактеріальних клітин, розрізають молекулу ДНК на фрагменти у визначених місцях. Застосування цих ферментів дає можливість одержати досить короткі фрагменти ДНК, в яких легко можна визначити послідовність нуклеотидів. Розробка методу зворотної транскрипції ДНК на молекулах мРНК визначених білків з наступним клонуванням цих ДНК призвела до появи ДНК-зондів. Використання таких зондів для гібридизації з ДНК-клітин пацієнта дає можливість точно локалізувати генну мутацію.

3. Електрофорез фрагментів ДНК. Кожен фрагмент ДНК займає певне місце у вигляді дискретної смуги в конкретному місці геля.

4. Візуалізація та ідентифікація фрагментів ДНК у гелі.

Розроблено й інші методи виявлення специфічних фрагментів ДНК за допомогою блот-гібридизації за Саузерном.

Біохімічні методи

Біохімічні методи спрямовані на виявлення біохімічного фенотипу організмів. Вперше біохімічні методи почали застосовувати для діагностики генних хвороб ще на початку ХХ століття. За останні роки їх широко використовують для пошуку нових мутантних алелів. За їхньою допомогою описано понад 1000 спадкових хвороб обміну речовин. Для більшості з них виявлений дефект первинного генного продукту. Найбільш поширеними серед таких захворювань є хвороби, пов'язані з дефектом ферментів, структурних, транспортних або інших білків. Дефекти ферментів установлюють шляхом визначення вмісту крові і сечі продуктів метаболізму, що є результатом функціонування даного білка. Дефіцит кінцевого продукту, що супроводжується накопиченням проміжних і побічних речовин порушення метаболізму, свідчить про дефект ферменту або його дефіцит в організмі. Об'єктами біохімічної діагностики є сеча, піт, плазма і сироватка крові, формені елементи крові, культури клітин (фібробласти і лімфоцити). Програми первинної біохімічної діагностики спадкових хвороб можуть бути масовими і селективними. Відомі масові просіючі програми для діагностики фенілкетонурії, спадкового гіпотиреозу.

Наприклад, біологічним матеріалом для скринінг-діагностики фенілкетонурії є висушені плями капілярної крові новонароджених на хроматографічному папері. У плямах крові визначають кількість фенілаланіну за допомогою одного із методів: мікробіологічний тест Гатрі, флуориметрія, роздільна хроматографія на папері, тонкошарова хроматографія.

Селективні діагностичні програми передбачають перевірку біохімічних аномалій обміну (сеча, кров) у пацієнтів з підозрою на генні спадкові хвороби. У селективних програмах використовуються прості якісні реакції (тест із хлоридом заліза для виявлення фенілкетонурії). Наприклад, за допомогою тонкошарової хроматографії сечі і крові діагностують спадкові порушення обміну амінокислот, глікозаміногліканів. Газова хроматографія застосовується для виявлення спадкових хвороб обміну органічних кислот. Шляхом електрофорезу гемоглобінів діагностуються гемоглобінопатії.

Показаннями для застосування біохімічних методів діагностики новонароджених є такі симптоми: судоми, кома, блювота, гіпотонія, жовтяниця, специфічний запах сечі і поту, ацидоз припинення росту. У дітей біохімічні методи використовують у випадку підозри на спадкові хвороби обміну речовин: (затримка фізичного і розумового розвитку, втрата набутих функцій, специфічна для будь-якої спадкової хвороби клінічна картина).

Популяційно-статистичний метод

За допомогою популяційно-статистичного методу вивчають спадкові ознаки у великих групах населення, в одному або декількох поколіннях. Цим методом можна розрахувати частоту прояву в популяції різноманітних алелів гена і різні генотипи за цими алелями, з'ясувати поширення в ній спадкових

ознак, зокрема, захворювань. Він дозволяє вивчити мутаційний процес, роль спадковості і середовища у формуванні генотипного поліморфізму людини за нормальними ознаками, виникнення хвороб зі спадковою схильністю. Цей метод також використовують і для з'ясування значення генетичних чинників в антропогенезі, зокрема, в расоутворенні. Наприклад, порівнюючи частоту хвороби в одній популяції людей, що живуть або працюють у різних умовах, можна визначити роль зовнішніх чинників щодо походження хвороб. При статистичному опрацюванні матеріалу, який отримано при обстеженні групи населення згідно з ознакою, важливою для дослідника, основою для з'ясування генетичної структури популяції є закон Харді-Вайнберга. На підставі цього закону, згідно з даними щодо частоти прояву в популяції рецесивного фенотипу, що має гомозиготний генотип (aa) можна розрахувати частоту прояву даного алеля (a) у генофонді покоління. Екстраполюючи зведення на найближчі покоління, можна передбачити частоту прояву в них людей із рецесивною ознакою, а також гетерозиготних носіїв рецесивного алеля.

Метод секвенування геному людини

Методи секвенування – визначення нуклеотидної послідовності ДНК. Конкурує двох способів секвенування – методів Сенгера і Річа-Максема – час вирішив на користь першого. У секвенуванні ДНК застосовується переважно «shotgun»-стратегія (зростає кількість доріжок поділу, довжина фрагментів збільшується до 1000 послідовностей нуклеотидів, скорочується час поділу). Продукти полімеразної ланцюгової реакції виявляються шляхом гібридизації з радіоактивною або флуоресцентною мітками і поділом на гелі в разі потреби кількісного визначення. Також існує секвенування шляхом гібридизації на олігонуклеотидній мікроматриці (ЧІПі). На даний час повністю визначена послідовність нуклеотидів багатьох генів (α - і β - ланцюгів гемоглобіну, гормонів: інсуліну, гормону росту, хоріогонічного, соматотропіну, пролактину). Перевага ДНК-діагностики в тому, що об'єктом дослідження є молекула ДНК, тому її можна проводити не тільки на тих тканинах, де працюють («експресуються») відповідні гени, але й на інших клітинах організму, з яких можна виділити ДНК, і на будь-якій стадії розвитку.

Досимптомна діагностика спадкових захворювань, зокрема пренатальна діагностика, заснована на дослідженні клітин плоду, навіть проембріональних стадій розвитку (гамети, зиготи, зародки). Для діагностики моногенних хвороб у плода виділяють ДНК із біоптатів хоріона (плаценти), із клітин амніотичної рідини (амніоцитів) або із лімфоцитів крові пуповини. Основним джерелом ДНК для діагностики в постнатальному періоді є лімфоцити крові.

Розрізняють *пряму і непряму ДНК-діагностику* спадкових хвороб. Переваги прямого методу – висока (до 100%) точність і можливість діагностики без аналізу ДНК пробанда. Останнє особливо важливе у випадку пренатальної діагностики тяжких, найчастіше смертельних захворювань. *Пряма ДНК-діагностика* полягає у виявленні конкретних ушкоджень у відомому гені. Необхідною умовою застосування прямої ДНК-діагностики є ідентифікація гена, ушкодження якого призводить до розвитку захворювання.

Непрямий метод широко застосовується для діагностики тих захворювань, гени яких ще не ідентифіковані, мутації невідомі або важко виявляються. Єдиною і неодмінною умовою такої діагностики є дані про наявність молекулярних маркерів, розташованих близько від мутантного гена або в ньому. Таким молекулярними маркерами є поліморфні байти і гіперваріабельні за кількістю однотипних простих повторів ділянок ДНК. *Метод непрямой ДНК-діагностики* більш універсальний, проте поступається за точністю прямому методу. Крім того, він може бути застосований за наявності пробанда, аналіз ДНК якого дозволяє встановити, з яким саме молекулярним маркером кожної хромосоми батьків зчеплений мутантний ген.

Найбільш складним для діагностики є випадки патології, зумовлені присутністю в каріотипі плоду додаткової маркерної хромосоми, що важко ідентифікується традиційними цитогенетичними методами. Для вивчення таких каріотипів використовується метод флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) із ДНК-зондами, специфічними для окремих хромосом або їхніх ділянок, що дозволяє ідентифікувати аберантні хромосоми й аналізувати анеуплоїдії за інтерфазними ядрами, що істотно полегшує аналіз мозаїцизму хромосом.

Перспективним є дослідження вмісту в крові вагітної, починаючи з 6 тижня, білка РАРА (pregnancy protein A), використання раннього скринінгу маркерних сироваткових білків вагітної і УЗД плодів першого триместру: аналіз каріотипу клітин плоду, що знаходяться в крові матері; проведення цитогенетичної діагностики хромосомних хвороб на передімплантаційних зародках людини.

Молекулярній діагностиці доступні близько 20 моногенних хвороб (муковісцидоз, міодистрофія Дюшена, гемофілія А, В, фенілкетонурія, хвороба Віллібранда, бета-таласемія та ін.) У 1997 році розпочата ДНК-діагностика патології у внутрішньоутробному періоді (муковісцидоз, міодистрофія Дюшена, фенілкетонурія, синдром ламкої Х-хромосоми, гемофілія та ін.).

Одним із найбільш важливих практичних досягнень молекулярної генетики є розробка методів ДНК-діагностики, що без перебільшення революціонізувало всю систему медико-генетичного консультування. Впровадження ДНК-діагностики має не тільки велике медичне, але й соціально-економічне значення, сприяє охороні генетичного здоров'я населення і зменшенню «генетичного обтяження» популяції.

Генетичні маркери

Для діагностики спадкових захворювань на рівні ДНК використовують різні методи, зокрема ДНК-зонди (маркери). ДНК-зонд – це ділянка ДНК довжиною від 10 до 6000 пар нуклеотидів, у якій послідовність основ комплементарна послідовності досліджуваної ділянки ДНК (гена, що зумовлює захворювання).

Технологія ДНК-зондів вимагає знання нуклеотидної послідовності гена, що досліджується. Для локалізації гена зонди, що містять радіоактивні або флуоресцентні мітки, вносяться у ДНК-зразки, що містять біологічний матеріал, отриманий від хворого. За наявності в ДНК комплементарної

послідовності зонд приєднується до неї і його можна визначити, вимірюючи радіоактивність або флуоресценцію. Розміри фрагментів ДНК, до яких приєднався зонд, визначають за допомогою методики, що отримала назву *блотинг*, розроблена американським вченим Саузерном. За допомогою ДНК-зондів ідентифіковані деякі гени людини.

Одним із важливих досягнень в області ДНК-технологій є розробка полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Використовуючи ПЛР, можна синтезувати мільйони копій одного гена або будь-яких специфічних ділянок ДНК у пробірці впродовж короткого часу. ПЛР отримала свою назву від ДНК-полімерази, ферменту, що сприяє реплікації ДНК у клітині. Реакція ланцюгова, тому що полімераза буде відтворювати реплікацію кожної копії ДНК, що утворилася, нескінчену кількість разів.

Для проведення ПЛР необхідні праймери (приманки) – короткі послідовності з 20 нуклеотидів, комплементарні нуклеотидам на обох кінцях ділянки ДНК-мишені. Праймери необхідні для початку процесу реплікації, що буде продовжений ДНК-полімеразою.

Варто зазначити, що для аналізу кожної ділянки ДНК застосовуються свої специфічні праймери. Це дало можливість значно вдосконалити і прискорити діагностику багатьох генетичних захворювань, зробити більш доступними генетичні дослідження в медичній практиці.

IV. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Завдання. Розв'яжіть задачі:

1. У 1940 році в США здійснили дослідження спадкової схильності до туберкульозу. За 5 років у лікарнях і туберкульозних клініках штату Нью – Йорк зафіксували 334 хворих, які мали братів і сестер близнюків. Саме їх використали як «індикаторів». Збіг щодо захворювання на туберкульоз виявився таким: у ідентичних близнюків – 87,3%, у неідентичних – 25,6%, у звичайних братів і сестер – 25,5%.

А. Чи можна віднести туберкульоз до спадкових хвороб?

Б. Чи може виникнути захворювання без туберкульозної інфекції?

В. Яка роль генотипу у патогенезі?

Відповідь: а) не можна; б) не може; в) наведені дані свідчать про значну роль спадкової схильності у виникненні туберкульозу.

2. Визначте, які із захворювань, згаданих у таблиці, значною мірою залежать від генотипу:

Частота захворювання другого близнюка (у %) у разі захворювання одного з них:

Хвороба	Однояйцеві (ідентичні) близнюки	Різнояйцеві (неідентичні) близнюки
Кір	98	94
Епілепсія	67	9
Цукровий діабет	65	18
Інфаркт міокарда	19	15,5
Ангіна	51	46

Відповідь: захворювання, що залежать від генотипу - епілепсія, цукровий діабет, клишоногість)

V. Підведення підсумків уроку

Бесіда:

- Що нового ви відкрили для себе на сьогоднішньому уроці?
- Яку цінність мав для вас урок?
- Які питання з вивченої теми вас ще цікавлять?

VI. Повідомлення домашнього завдання

Опрацювати лекційний матеріал та підготуватись до семінару.

Урок-семінар № 22

Тема. Метод дерматогліфіки. Дактилоскопія. Пальмоскопія.

Мета: розширити знання учнів про методи медичної генетики, з'ясувати суть практичного застосування методу дерматогліфіки та отримати необхідні навички у його використанні.

Наочність та обладнання: медична література, фотографії, учнівські мультимедійні презентації, тести.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Завдання. Виконайте тести:

1. За допомогою яких методів вивчають спадковість і мінливість людини:

- А цитогенетичного;
- Б близнюкового;
- В біохімічного;
- Г усі відповіді правильні.

2. Що можна визначити за допомогою близнюкового методу:

- А генотип пробанда;
- Б роль спадковості й середовища у формуванні генотипу;
- В роль спадковості й середовища у розвитку захворювання і ознак;
- Г частоту поширення патологічного гена в популяціях людини.

3. За допомогою методу статевого хроматину можна діагностувати хворобу:

- А туберкульоз;
- Б синдром Шерешевського-Тернера;
- В цукровий діабет;
- Г ішемічну хворобу серця.

4. Які захворювання можна діагностувати за допомогою цитогенетичного методу:

- А бронхіальну астму;
- Б синдром Марфана;
- В хворобу Дауна;
- Г дифтерію.

5. Гібридизацію соматичних клітин можна проводити:

- А тільки між однаковими видами рослин;
- Б тільки між однаковими видами тварин;
- В тільки між різними видами рослин і тварин;
- Г *тільки між різними видами і типами рослинних і тваринних організмів.*

6. Для вивчення співвідносної ролі спадковості і середовища у людини застосовують такі методи:

- А цитогенетичний;
- Б *близнюковий;*
- В статевого хроматину;
- Г гібридизації соматичних клітин.

7. Прикладом цитоплазматичної спадковості є успадкування:

- А *строкатолистості у рослин;*
- Б напрямок завитків черепашки;
- В фенілкетонурія;
- Г синдром Дауна.

8. Біохімічний метод дає змогу діагностувати:

- А *муковіцидоз;*
- Б хорею;
- В полідактилію;
- Г синдром котячого крику.

9. Генеалогічний метод дає змогу визначити:

- А тип успадкування даної ознаки в родині пробанда;
- Б ймовірність народження хворої дитини в родині пробанда;
- В генотип пробанда;
- Г *усі наведені відповіді правильні.*

10. Вкажіть, яке захворювання можна діагностувати за допомогою методу виявлення статевого хроматину:

- А хворобу Гоше;
- Б *синдром Шерешевського – Тернера;*
- В синдром Марфана;
- Г фенілкетонурію.

Питання до семінару

1. Метод дерматогліфіки.
2. Пальмоскопія.
3. Дактилоскопія.

III. Виступи учасників семінару

№1. Історія зародження хіромантії

«Читання по руці» або хіромантія, походить зі Стародавньої Індії. Воно поширювалося в країнах Малої Азії, Середземномор'я і Китаї. Давні єгиптяни, вавилоняни, китайці часто використовували відбитки пальців як печатки або підписи на документах, оскільки малюнок на пальцях у кожної людини індивідуальний. У давнину з'явилося мистецтво «читання» по лініях, складках, горбиках долонної поверхні кисті. Унаслідок з'явилася спеціальна галузь знань – ***дерматогліфіка.***

Дерматогліфіка вивчає візерунок ліній на долоні людини. Відбитки пальців у кожного індивідуальні.

№2. Історія виникнення наукової галузі - дерматогліфіки

Чеський біолог Я. Пуркінє першим запропонував класифікацію відбитків пальців, а у 1823 році створив систематичний опис долоні людини. Вивчення шкірних звивин долоні почало цікавити вчених усе більше, і в 1926 році на щорічній сесії анатомів було створено офіційний науковий напрям дерматогліфіка – «шкірографіювання», яке зайнялося вивченням будови шкірних звивин долоні. Учені цього напрямку помітили, що шкірні звивини містять цінну спадкову інформацію, відомості про перенесення захворювання (порок серця, цукровий діабет та ін.). Ці дані надають лікарям можливість раннього діагностування, а отже, і лікування різних захворювань людини. Особливо добре піддаються діагностуванню психічні захворювання.

№3. Особливості методу дерматогліфіки

Дерматогліфіка поділяється на: **дактилоскопію** – вивчення малюнка пальців; **пальмоскопію** – вивчення особливостей будови долонь; **плантоскопію** – вивчення особливостей будови підошви.

Метод запропонував у 1892 році Ф. Гальтон, як один із шляхів вивчення шкірних гребінчастих візерунків пальців і долонь, а також згинальних долонних борозен.

Загальноприйняті показники особливостей шкірних візерунків на пальцях:

- загальний гребінцевий рахунок – сума на всіх 10 пальцях папілярних ліній між центром візерунка і дельтою;
- індекс інтенсивності візерунка – сума дельт на 10 пальцях обох рук;
- частота окремих візерунків – співвідношення кількості візерунків того чи іншого типу (дуги, петлі радіальні, петлі ульнарні, завитки) до загальної кількості.

У середньому на одному пальці буває 15 – 20 гребінців, на всіх 10 пальцях у чоловіків – 144, 98, а у жінок – 127, 23.

При вивченні шкірного рельєфу долоні досліджують:

- долонні візерунки на тенарі і гіпотенарі;
- пальцеві візерунки;
- осьові три радіуси.

Уже відомі дермагліфічні особливості відбитків кистей залежно від різних синдромів.

Хромосомні і генні порушення	Комплекси ознак
Хвороба Дауна	На IV, V пальцях наявна 4-пальцева поперечна борозна
Синдром Едвардса	Надлишок арок на пальцях (зазвичай понад 6); одна згинальна складка на V пальці; наявність 4-пальцевої поперечної борозни
Синдром Шерешевського-	Збільшення розмірів завитків на пальцях;

Тернера	радіальна петля на II пальці; малі або з повною вертикальною орієнтацією петлі; збільшення гребінцевого рахунку
Синдром Клайнфельтера	Збільшення кількості арок, петлі з низьким гребінцевим рахунком, грубі гребінці з поперечною орієнтацією
Синдром «суперлюдини»	Збільшення розмірів завитків на пальцях; наявність різних малюнків на гіпотенарі
Фенілкетонурія	Редукція малюнка на фалангах III, IV пальців кисті; редукція або відсутність головної долонної лінії «С»
Псоріаз	Наявність 4-пальцевої поперечної борозни, частішання малюнка на фаланзі IV пальця
Епілепсія	Надлишок арок на пальцях, наявність «білих ліній»
Ідіоматичне розумове недоумство	Надлишок арок на пальцях, зменшення гребінцевого рахунку, наявність 4-пальцевої поперечної борозни

Узагальнення всіх цих матеріалів дало змогу запропонувати метод дерматогліфіки як тест для діагностування хвороби Дауна та інших спадкових синдромів, природжених вад розвитку.

№4. Використання дактилоскопічних обстежень у криміналістиці, судово-медичній та медичній практиці

Ретельне обстеження дослідниками малюнків на кінцевих фалангах пальців кисті дало змогу встановити певну закономірність між сумарною величиною гребінцевого рахунку і порушеннями статевої диференціації. Ця закономірність полягає в такому: чим більша кількість Х-хромосом у каріотипі індивіда, тим менше змінені папілярні лінії. Отже, дактилоскопічні обстеження можна проводити в разі порушення менструального циклу, безплідності, мимовільних викиднів та за інших форм порушень генеративної функції та статевого диференціювання. Установлено також успадкування типів пальцевого візерунка в нащадків.

Угорський вчений Ш.Скериш розробив таблицю різних типів пальцевих візерунків. За таблицею можна встановити систему успадкування візерунка на пальцях нащадками. Один з її принципів полягає в тому, що в батьків з простішим малюнком на пальцях не може бути дітей зі складнішим малюнком на пальцях. Отже, це допомагає вирішувати питання про спірне батьківство.

Різні дерматогліфічні особливості виступають як генетичні маркери, які з певною ймовірністю свідчать про порушення, міру ризику хвороби та схильність до неї, спорідненість

З'ясовано, що чим більше відхилень, які корелюють із захворюваннями, в дерматогліфічному малюнку, тим вищий ризик носійства спадкових порушень. Вони згодом можуть розвинути в патологію, особливо за наявності помітних змін макрорельєфу шкірної поверхні долоні.

Не існує ідентичних відбитків пальців у різних осіб, тому метод дерматогліфіки (дактилоскопія) поширений у криміналістиці й судово-медичній практиці. За допомогою цього методу також визначають зиготність близнюків (тільки у MZ-близнюків малюнок буде подібним) та діагностують деякі захворювання, встановлюють батьківство.

У медичній практиці, як правило, аналізують такі дерматогліфічні показники: згинальні борозни долонь та пальців, кут-трирадіус, утворений точками a, t, d.

Точку біля основи II пальця позначають літерою «а», III – «b», IV – «с», V – «d». Поблизу «браслетної» складки розташований долонний (головний) трирадіус. Якщо з'єднати три точки a t і d, то отримаємо кут долоні. За наявності деяких спадкових захворювань (синдром Патау, Клайнфельтера, Дауна тощо) він змінюється – збільшується або зменшується.

№5. Штрихи до «портрета» долоні

До основних фігур належать:

1. Великий чотирикутник – фігура, що обмежена відрізками чотирьох ліній. Вони перетинаються між собою – лінія розуму (голови), лінія серця, лінії Сатурна (долі) та Сонця – і спрямовані відповідно до III і IV пальців. Правильний великий чотирикутник характеризує добру, чесну, здорову людину з товариською вдачею. Якщо обриси фігури неправильні, то це свідчить про нерішучість, нервовість, егоїзм. Повна відсутність фігури - ознака безбожництва й злості.

2. Великий трикутник утворюється від перетину ліній серця, розуму «голови», здоров'я (печінки) і слугує показником розвитку розумових здібностей. Правильний обрис фігури – чиста, здорова кров і загальний добрий стан організму. Якщо одна з ліній розірвана, то це свідчить про недоліки.

Малі ознаки:

1. Спрятливою ознакою, що усуває той чи інший недолік або небезпеку, є квадрат. На горбах квадрат поліпшує ознаки, а на горбі Юпітера провіщує щасливий шлюб.

2. Острів (F). Острови на початку лінії життя означають схильність до захворювань дихальних шляхів, у середині лінії – до захворювань органів травлення, а в нижній частині до захворювань нирок, сечових шляхів.

3. Хрест (X). Ознака вагання, нерішучості. Містичний хрест, розташований у великому чотирикутнику, свідчить про здатність до окультизму, інтуїцію, дар пророкування.

4. Тризуб. Належить до сприятливих знаків. Успіх у честолюбних прагненнях, багатство.

IV. Підведення підсумків уроку-семінару

Учитель підбиває підсумки діяльності учнів на уроці, пропонує їм відповіді на запитання:

- Чи плідним для вас був урок-семінар?
- Для чого вам знадобляться знання, отримані на уроці?

Урок № 23

Практична робота №5

Тема. Закон генетичної рівноваги популяції Харді –Вайнберга.

Мета: навчитися розраховувати частоту прояву в популяції різноманітних алелів гена в різні генотипи за цими алелями; з'ясувати поширення в популяціях спадкових хвороб.

Наочність та обладнання: збірник задач з популяційної генетики, дидактичні картки.

Хід уроку

I. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Бесіда

1. Які застосовують методи для вивчення спадковості людини?
2. Що вивчають у генетиці людини за допомогою популяційно-статистичного методу.
3. Що є основою для з'ясування генетичної структури популяції?

Завдання уроку.

1. *Опрацювати теоретичний відомості про популяційно-статистичний метод вивчення спадковості людини та закон генетичної рівноваги Харді-Вайнберга з метою підготовки до розв'язання задач на генетику популяцій.*

2. *Навчитися розв'язувати задачі на генетику популяцій (закон Харді-Вайнберга).*

II. Виконання практичної роботи

Теоретичні відомості

Популяційно-статистичний метод дозволяє вивчити мутаційний процес, роль спадковості і середовища у формуванні генотипного поліморфізму за нормальними ознаками, для з'ясування значення генетичних чинників у антропогенезі. Порівнюючи частоту хвороби в одній популяції людей, що живуть або працюють у різних умовах, можна визначити роль зовнішніх чинників щодо походження хвороб. Для з'ясування генетичної структури популяції застосовують закон генетичної рівноваги Харді-Вайнберга. На підставі цього закону, згідно з даними щодо частоти прояву в популяції рецесивного фенотипу, що має генотип (aa), можна розраховувати частоту прояву даного алеля (a) у генофонді покоління.

Математично закон Харді-Вайнберга зображають формулою:

$$p(A)+q(a)=1,$$

де p і q – частоти прояву алелів A і a відповідно гена. Це дає можливість розраховувати частоту людей з різним генотипом гетерозигот – носіїв рецесивного алеля:

$$p^2(AA)+2pq(Aa) + q^2(aa) = 1 \text{ або } (p + q)^2 = 1$$

Наприклад: відомо, що фенілкетонурія, яка успадковується за АР-типом, у деяких популяціях трапляється з частотою близько 1:10 000. Тобто, $q^2 = 0,0001$, отже – $q = 0,01$ і $p = 1 - 0,01 = 0,99$, де p – частота нормального алеля. Тепер легко обчислити і частоту гетерозиготних генотипів у популяції, тобто

встановлених носіїв гена фенілкетонурії: $2pq = 2 \times 0,99 \times 0,01 = 0,0198$, або майже 2%, тобто приблизно у 200 разів більше ніж частота хворих.

Цей метод застосовують для медико-генетичного консультування, щоб розрахувати ступінь ризику народження хворої дитини (див. таблицю)

Співвідношення поширення прихованих носіїв і хворих за АР – типом

Частота хворих-гомозиготи (aa)	Частота прихованих носіїв (2pq – гетерозиготи Aa)	Співвідношення 2p:1
1:100	1:5,6	4,3:1
1:1000	1:16	61:1
1:10000	1:51	198:1
1:100000	1:159	630:1
1:1000000	1:501	1998:1

Алгоритм розв'язку задачі на закон Харді-Вайнберга

Задача. У районі з населенням 50000 осіб зареєстровано 4 хворих на алькаптонурію (успадкування за аутосомно-рецесивним (АР-типом). Визначити кількість гетерозигот за геном алькаптонурії в цій популяції.

Розв'язок

Дано:

A – ген, що обумовлює нормальний склад сечі;

a – ген, що обумовлює хворобу;

AA – здорові;

Aa – здорові;

aa – хворі;

Усього – 50000 осіб

Хворих - 4

Визначити кількість гетерозигот - ?

Визначаємо частоту хворих:

$$q^2 (aa) = 4/50\,000 = 0,00008$$

Визначаємо частоту алеля **a**:

$$q (a) = \sqrt{q^2} = \sqrt{0,00008} = 0,0089$$

Визначаємо частоту алеля **p** (A):

$$P = 1 - q = 1 - 0,0089 = 0,9911$$

Визначаємо кількість гетерозигот:

$$2pq = 2 \times 0,0089 \times 0,9911 = 0,0176 \text{ або } 0,0176 \times 100\% = 1,76\%$$

Визначаємо кількість гетерозиготних осіб у даному районі:

$$50000 - 100\%$$

$$x - 1,76\% \quad x = 880 \text{ осіб}$$

Хід роботи

Завдання. Розв'яжіть задачі.

I варіант

1. На одному з островів мешкало негритянське населення. Після заселення острова білими виникло змішане населення. Визначте ступінь змішування, якщо частоти рецесивного алеля в негрів – 0,1; у білих – 0,4; у змішаного населення острова – 0,19.

2. В одному великому промисловому регіоні частота гетерозигот за генами, що контролюють групу крові системи MN складає 0,4928. У невеликому селищі того самого регіону, де розповсюджені шлюби між родичами, частота осіб з генотипом MN складає 0,4435. Розрахуйте коефіцієнт інбридингу, якщо частоти алелів M та N однакові в усьому регіоні.

3. Після вибору з 10000 осіб людей, що мали певні групи крові, група крові М, MN та N відповідно була у 3994, 4512 та 1494 осіб. Розрахуйте коефіцієнт інбридингу в даній популяції.

4. Частота резус-негативності в одній популяції складає 15%, а в іншій – 1%. У групі населення, що сформувалася в результаті укладання шлюбів між представниками цих популяцій, частота резус-негативності складає 9%. В якому співвідношенні у гібридній популяції представлені генофонди кожної з форм предків?

II варіант

1. Переселенці з двох етнічних груп утворили поселення зі співвідношенням 1:1. Частота алелів у першій групі М- 0,9; N – 0,1; Rh – 1,0, у другій М – 0,2; N – 0,8; Rh – 0,6, rh – 0,4. Через кілька поколінь частота осіб, що мали групу крові Nrh, склала 8%. Чи встановилася в популяції рівновага за зчепленням?

2. Хвороба Тея-Сакса успадковується за АР-типом і зустрічається з-поміж євреїв амкеназі з частотою 11:10000, а поміж євреїв сефардів – з частотою 11:100000. Яка існує ймовірність народження дитини з такою хворобою у шлюбі, укладеному між дядею та небогою в євреїв амкеназі та сефардів?

3. Здійснено дослідження генетичної пристосованості ахондропластичних карликів. У 47 карликів, що уклали шлюби з особами нормального зросту, всього виявлено 54 дитини (25 карликів і 29 нормальних дітей) У 56 нормальних сибсів, що перебували у шлюбі з нормальними особами, було 322 дитини нормального зросту. Визначте пристосованість гена карликовості.

4. У популяції діти з муковісцидозом (АР-захворювання) народжуються з частотою 1:4218. Яка існує ймовірність того, що у шлюбі, укладеному між двоюрідними сибсами, народиться хвора дитина?

Висновки

Формування підсумків роботи за результатами практичної роботи.

III. Підведення підсумків уроку

Інтерактивна вправа «Результат»

Учні по черзі роблять висновки про те, чого вони навчилися на уроці, якого результату досягли, розв'язуючи завдання уроку.

IV. Повідомлення домашнього завдання

Повторити генеалогічний метод вивчення спадковості людини.

Урок № 24

Практична робота №6

Тема. Складання та аналізу схем родоводів

Мета: навчитися складати і аналізувати родоводи.

Наочність та обладнання: родовідна таблиця, схеми родоводів з різними типами успадкування спадкових захворювань.

Хід уроку

I. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

У чому суть генеалогічного методу вивчення спадковості людини?

Завдання уроку.

1. *Опрацювати теоретичні відомості про генеалогічний метод вивчення спадковості людини з метою підготовки до складання схем родоводів та їх аналізу.*

2. *Навчитися складати схеми родоводів та аналізувати їх.*

II. Виконання практичної роботи

Теоретичні відомості

У медичній генетиці основним методом вивчення спадковості людини є клініко-генеалогічний. Цей метод ввів у науку Ф. Гальтон у кінці 19 ст. Метод умовно поділяють – на 2 етапи: **складання родоводу і генеалогічний аналіз.**

Складання родоводу розпочинають з пробанда – людини, яка звернулася до генетика і містить ознаку, яку необхідно вивчити у родичів по батьківській і материнській лініях.

При складанні родовідних таблиць користуються умовними позначеннями, запропонованими Г. Юстом у 1931р.

Фігури родоводів розміщують горизонтально, в один рядок кожне покоління. Зліва позначають римською цифрою кожне покоління, а окремих осіб у поколінні – арабськими зліва направо і зверху вниз. Причому найстарше покоління розташовують зверху родоводу і позначають цифрою – I, а наймолодше – внизу родоводу.

Братів і сестер згідно з народженням найстаршого розташовують зліва. Кожний член родоводу має свій шифр. Шлюбна пара родоводу позначається за тим же номером, але з малої літери. Всі індивідууми розміщуються строго по поколіннях.

Після складання родоводу до нього додається письмове пояснення – легенда родоводу. У легенді необхідні такі пояснення:

1. Результати клінічного і позаклінічного обстеження пробанда.
2. Відомості про особистий огляд родичів пробанда.
3. Зіставлення результатів особистого огляду пробанда з відомостями опитування його родичів.
4. Письмові відомості про родичів, які проживають в іншій місцевості.
5. Висновок щодо типу успадкування хвороби або ознаки.

Аналіз родоводу за аутосомно-домінантного успадкування:

- 1) у кожного ураженого хворий один із батьків;
- 2) в ураженого, який перебуває у шлюбі зі здоровою жінкою, в середньому половина дітей хворіє, а друга половина – здорова;
- 3) у здорових дітей ураженого одного з батьків діти й онуки здорові;
- 4) чоловіки та жінки уражуються однаково часто;
- 5) захворювання повинно проявлятися в кожному поколінні.

За таким типом успадковуються: синдактилія, хвороба Марфана, ахондроплазія, брахідактилія, гемахроматоз, мармурова хвороба, таласемія, туберозний склероз, хвороба Шарко - Марі, ектопія кришталика та інші.

За аутосомно-рецесивного успадкування рецесивні гени фенотипно виявляються тільки в гомозиготному стані. Аналіз родоводів свідчить, що

фенотипне виявлення рецесивних генів відбувається тільки в тих сім'ях, де ці гени мають обоє батьків хоча би в гетерозиготному стані. Рецесивні гени в людських популяціях залишаються не виявленими. За аутосомно-рецесивним типом успадковуються: гаммаглобулінемія, агранулоцитоз, амавротична ідіотія, галактоземія, гермафродитизм, хвороба Гоше, євнухоїдизм, мікседема, серповидноклітинна анемія, кольорова сліпота.

Низка захворювань успадковується за X – хромосомним (зчепленим зі статтю) типом, коли мати є носієм мутантного гена, а половина її синів хворі. Розрізняють X – зчеплене домінантне і X – зчеплене рецесивне успадкування.

Для X – зчепленого успадкування характерно:

- 1) уражені чоловіки передають своє захворювання донькам, а не синам;
- 2) уражені гетерозиготні жінки передають захворювання половині своїх дітей незалежно від статі;
- 3) уражені гомозиготні жінки передають захворювання всім своїм дітям.

Такий тип успадкування зустрічається не часто. Захворювання у жінок перебігає не так важко, як у чоловіків.

Для родоходу X – зчепленого рецесивного успадкування властиві такі закономірності:

- 1) майже всі уражені – чоловіки;
- 2) ознака завжди передається через гетерозиготну матір, яка фенотипно здорова;
- 3) уражений батько ніколи не передає захворювання своїм синам;
- 4) всі дочки ураженого батька будуть гетерозиготними носіями.

Класичний приклад успадкування ознаки, зчепленою зі статтю – гемофілія. Гемофілію в XIX ст. називали «царською хворобою», або «хворобою королів», оскільки вона часто траплялась у царських сім'ях Європи. Від неї померли три іспанських королі, нею страждали ганноверські князі і царевич Олексій – спадкоємець престолу останнього російського царя Миколи II.

За рецесивним, зчепленим зі статтю типом, успадковуються захворювання: альбінізм, періодичний параліч, пігментний ретиніт, хвороба Фабрі, іхтіоз, нецукровий нефрогенний діабет, хвороба Шольца, кольорова сліпота.

Хід роботи:

Завдання 1. Розв'яжіть ситуаційні задачі.

I варіант

1. Пробанд – хлопчик із ластовинням. У його брата ластовиння немає. Мати й батько пробанди з ластовинням. Батько був одружений двічі. Його друга дружина й троє дітей від другого шлюбу (одна дочка й двоє синів) без ластовиння. Складіть родовід родини й простежте успадкування ластовиння.

2. У родині зустрічається таке захворювання, як хорія Гентингтона (хвороба, пов'язана з деградацією нервової тканини). Ганна хвора. У неї здорова мати і хворий батько Антон. Рідна сестра Антона хвора. Мати Антона – Ірина – хвора, а батько здоровий. В Ірини хворий батько й здорова мати. Рідна сестра Ірини, Ольга, має здорових чоловіка, дітей і онуків. Рідний брат Ірини,

Степан, також здоровий і має здорових нащадків. Хворий брат Ірини, Семен, і його здорова дружина Світлана мають хвору доньку. Складіть родовід родини й прослідкуйте успадкування захворювання.

II варіант

1. Пробанд – чоловік, який хворіє на вроджену катаракту, що була в його матері, а також у дядька й бабусі по материнській лінії. Дід і тітка з боку матері, чоловік, тітка та троє її синів здорові. Батько пробанда, тітка по батьківській лінії, а також дід і бабуся з боку батька, дружина пробанда, її сестра, двоє братів і батьки здорові. Із трьох дітей пробанда двоє синів здорові, а дочка хворіє на вроджену катаракту. Складіть родовід родини й прослідкуйте успадкування захворювання.

2. У Тимофія великі зуби, такі ж зуби у трьох його синів, у двох доньок зуби нормального розміру. Усі семеро онуків від синів мають великі зуби, а троє онучок – звичайні. Онуки й онучки від дочок мають нормальні зуби. Складіть родовід і з'ясуйте, як успадковується ознака розміру зубів.

Завдання 2. Використовуючи генетичні символи, складіть схему родоводу своєї родини за ознаками, запропонованими в таблиці. Проаналізуйте свій родовід, визначте тип успадкування (домінантний, рецесивний).

А) Зберіть відомості про три покоління членів своєї родини, що стосується особливостей прояву якої-небудь нормальної або патологічної ознаки (покоління дідусів і бабусь по материнській та батьківській лініях, покоління батьків, їхніх братів і сестер, двоюрідних братів і сестер тощо). У відомостях мають бути: прізвище, ім'я, по батькові, стать, характеристика досліджуваної ознаки.

Приклади спадкових ознак людини

Ознака	Форми прояву ознаки	
	<i>домінантний</i>	<i>рецесивний</i>
Розмір очей	великі	маленькі
Розріз очей	прямий	косий
Тип очей	монголоїдний	європеїдний
Колір очей	карі	блакитні
Колір очей	світло-карі або зелені	блакитні або сірі
Мочка вуха	вільна	приросла
Забарвлення волосся	темне	світле
Забарвлення волосся	неруде	руде
Шорсткість волосся	шорстке	нормальне
Хвилястість волосся	хвилясте	пряме
Волосся	кучеряве	хвилясте або пряме
Обличчя	кругле	подовгасте
Ніс	великий	середньої величини або маленький
Ніс	гострий, виступаючий	широкий

	вперед	
Ніс	випуклий з горбиком	прямий
Ніс	вузький	широкий
Підборіддя	довге	коротке
Підборіддя	пряме	виступаюче назад
Підборіддя	широке	вузьке і гостре
Переважає рука	права	ліва

Б). Використовуючи зібраний генетичний матеріал, складіть генеалогічну схему родини, дотримуючись прийнятих умовних позначок. Помістіть у центрі схеми носія ознаки (пробанда), позначивши його стать подвійним квадратом або кружечком. Розташуйте в цьому ряду в порядку народження зліва направо його братів і сестер (застосовуючи умовні позначки) і з'єднайте їх графічним короимслом. Вище вкажіть батьків, з'єднавши їх одне з одним лінією шлюбу. Потім з'єднайте між собою горизонтальними й вертикальними лініями всіх осіб одного й того самого покоління, позначивши їх арабськими цифрами, і всіх осіб різних поколінь, позначивши їх римськими цифрами.

В). Проведіть ретельний генетичний аналіз особливостей досліджуваної ознаки. Зверніть увагу на багаторазову повторюваність досліджуваної ознаки в окремих членів родини впродовж ряду поколінь. Оцініть характер її успадкування (домінантний, рецесивний, аутосомний, зчеплений зі статтю тощо).

Висновки

Формування підсумків роботи за результатами практичної роботи.

III. Підведення підсумків уроку

Інтерактивна вправа «Результат»

Учні по черзі роблять висновки про те, чого вони навчилися на уроці, якого результату досягли, виконуючи завдання уроку.

IV. Повідомлення домашнього завдання

Скласти одну задачу на аналіз родоводу з певним спадковим захворюванням.

Тема 9. Мінливість у людини

Урок № 25

Мета: розширити знання про мінливість; властивості модифікаційної мінливості; з'ясувати значення знань про модифікаційну мінливість у практичній діяльності людини; установити роль впливу зовнішнього середовища на формування ознак.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, мультимедійна презентація, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Бесіда:

1. Пригадайте властивості живої природи.

2. Що називається спадковістю?
3. Що називається мінливістю?
4. Що таке спадкова мінливість?
5. Що таке неспадкова мінливість?

III. Вивчення нового матеріалу

Міні-лекція-презентація

Викреслювання схеми «Мінливість» та її пояснення.

1. Неспадкова (модифікаційна мінливість) – фенотипна мінливість, яка виникає у процесі індивідуального розвитку організмів і не передається нащадкам.

Отже, ознаки, а також хвороби людини визначаються її генотипом і середовищем. Є ознаки, які мають виключно генотипну природу: група крові, резус фактор, колір очей, хвороби – муковісцидоз, синдром Марфана, гемофілія, синдром Дауна тощо – вони називаються спадкові. Деякі ознаки виникають унаслідок дії тільки факторів зовнішнього середовища (наприклад, опіки, травми, отруєння тощо) – набуті. Інші ознаки також детерміновані генами, але на ступінь їх прояву впливає середовище (кількість еритроцитів та гемоглобіну в периферійній крові людей, які проживають у долині та в горах).

У фенотипі майже ніколи не реалізуються всі генетичні можливості, а лише частина з них, для яких умови були оптимальними.

Яскравим прикладом впливу середовища на організм є порушення здоров'я в осіб, які перенесли гостру променевою хворобу після аварії на Чорнобильській АЕС.

2. Спадкова (генотипна) мінливість – основа різноманітності живих організмів і головна умова їх здатності до еволюційного розвитку. Розрізняють дві форми генотипної мінливості: *комбінативну і мутаційну*.

Комбінативною називають мінливість, яка залежить від перекомбінування алелів у генотипах нащадків, порівняно з генотипами батьків, що призводить до появи нових ознак у дітей.

В основі комбінативної мінливості лежать особливості статевого розмноження. Генотип нащадків являє собою поєднання генів, які були властиві батькам. При статевому розмноженні комбінації генів призводять до формування нового унікального генотипу і фенотипу.

Існує три механізми комбінативної мінливості. Два з них пов'язані з мейозом. Завдяки обміну генетичним матеріалом між гомологічними хромосомами при кросинговері в профазі мейозу алельний склад хромосом статевих клітин нащадків зазнає змін порівняно з гаметами батьків. Хромосоми, успадковані від обох батьків, у метафазі мейозу, комбінуються у різних поєднаннях.

Третій механізм мінливості пов'язаний із заплідненням. Внаслідок випадкового підбору гамет, які беруть участь у заплідненні, створюються різноманітні поєднання хромосом з різним набором генів. Явище комбінативної мінливості пояснює причину поєднання в дітей і онуків ознак родичів по батьківській або материнській лінії.

Уявлення про мутації як про причину раптової появи нової ознаки вперше висунув голандський ботанік Гуго де Фріз, що вивчав спадковість енотери. Т. Морган вивчав мутації в дрозофіли.

Мутація – раптова, стрибкоподібна зміна ознаки, яка виникає внаслідок зміни генотипу, це зміна структури гена, структури або кількості хромосом. Мутації виникають раптово, стрибкоподібно, самовільно. Процес виникнення мутацій називають *мутагенезом*. Розрізняють *спонтанний* та *індукований мутагенез*. Спонтанні мутації виникають раптово без установлених причин і втручання людини; індуковані – під впливом спрямованої дії чинників, внаслідок втручання людини. Для мутаційної мінливості характерні такі ознаки:

- мутації виникають раптово;
- ознаки стійкі і успадковуються в ряді поколінь;
- мутації не спрямовані;
- мутації мають індивідуальний характер;
- одні і ті ж самі мутації можуть виникати повторно;
- мутації не утворюють безперервних рядів і не групуються.

3. Явище гетерозису в людині.

Поняття про гетерозис як прояв гібридної сили введене в науку американським генетиком Д.Г. Шеллом у 1914 році. Для людських популяцій за останні 100-150 років характерний інтенсивний розвиток транспортних комунікацій, зросла міграція населення, що призвело до розпаду ізолятів та розширення інбридних регіонів, поширення кола потенційних партнерів при шлюбах внаслідок подолання релігійних, класових, етнічних, географічних перешкод. Це призводить до змішування населення, а тому гени в поколіннях дітей набувають все більшого гетерозиготного стану. Сукупний ефект генів у гетерозигот має бути вищим, ніж в обох гомозигот вихідних популяцій.

І дійсно, за останню сотню років у багатьох країнах середній зріст населення підвищився на 5-10см, настання статевої зрілості змістилося з юнацького віку (16-18 р.) на підлітковий вік (13-14 р.).

IV. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Завдання:

Які з перелічених ознак людини мають широку, а які вузьку норму реакції? Заповніть таблицю, позначивши літерою «ш» широку, а літерою «в» - вузьку норму реакції:

<i>Ознаки людини</i>	<i>Норма реакції</i>
Маса тіла	
Колір очей	
Колір волосся	
Група крові	
Особливості дактилоскопічних відбитків пальців	
Зріст	

Колір шкіри	
Розумові здібності	

V. Підведення підсумків уроку

Рефлексія

- *Чи цікаво тобі було на уроці?*
- *Що було найбільш захопливим?*
- *Що тобі далось легше, а що складніше?*
- *Знання, які ти отримав сьогодні, потрібні тобі?*
- *Твої побажання вчителю.*

VI. Повідомлення домашнього завдання

Підготувати доповіді до семінару з визначених питань.

Урок-семінар №26

Тема. Мутаційна мінливість у людини. Фенотипні прояви на організмовому рівні. Соматичні мутації. Генні, геномні, хромосомні аберації в соматичних клітинах

Мета уроку: установити види спадкової мінливості, їх джерела; дати поняття про мутації, їх причини, типи, значення в природі та житті людини; сформувати в учнів поняття про необхідність знань про мутації для людини.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, малюнки, учнівські мультимедійні презентації, тести.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Завдання. Виконайте біологічний диктант:

1. Набір генів організму називається _____
2. Сукупність усіх ознак організму називається _____
3. Мінливість, за якої генотип не змінюється – це _____
4. Інша назва неспадкової мінливості _____
5. Окремі неспадкові зміни називаються _____
6. Причина модифікаційної мінливості – це _____
7. Модифікаційна мінливість підпорядкована _____
8. Межі модифікаційної мінливості називаються _____
9. Норма реакції ознаки визначається _____
10. Модифікації здебільшого мають характер _____
11. Довжина варіаційного ряду визначається _____
12. Графічне вираження кількісних показників мінливості ознак називається _____

III. Вивчення нового матеріалу

Доповіді учнів (випереджувальні завдання):

Доповідь 1. Відкриття мутацій

Уявлення про мутації як про причину раптової появи нової ознаки вперше висунув у 1901 році голландський ботанік Гуго де Фриз, що вивчав спадковість у енотери. Т. Морган почав вивчати мутації в дрозофіли і

незбаром за участю генетиків усього світу в дрозофіли було ідентифіковано понад 500 мутацій. Т. Морган уперше описав і ввів термін «мутація» в науку.

Розрізняють спонтанний (природний) та індукований мутаційний процеси. Частота виникнення мутацій залежить від: генотипу організму; фази онтогенезу; статі; стадії гаметогенезу; мітотичного і мейотичного циклів хромосом; хімічної будови окремих ділянок хромосом.

Доповідь 2. Класифікація мутацій

Мутації можна об'єднати в групи – класифікувати за *характером прояву, за місцем або рівнем їх виникнення.*

Мутації за характером прояву – бувають домінантними і рецесивними. Більшість з них рецесивні і не проявляються у гетерозигот. Як правило, мутації шкідливі, бо порушують збалансовану систему біохімічних перетворень. Домінантні мутації проявляються зразу у гомо- і гетерозиготному організмі, здебільшого такі особини нежиттєздатні і гинуть на ранніх стадіях онтогенезу. Мутації, які різко впливають на життєздатність, частково або повністю зупиняють розвиток, називаються напівлетальними, а несумісні з життям – летальними.

Мутації за місцем виникнення. Мутації, що виникають у соматичних тканинах, отримали назву соматичних мутацій.

Мутації, що виникають в гаметах або клітинах, з яких вони утворюються, отримали назву генеративних, або гермінальних мутацій. Чим раніше в статевих клітинах виникає мутація, тим більшою буде частка статевих клітин, які нестимуть нову мутацію. Верхня межа частки клітин, які будуть містити індуковану або спонтанну мутацію, складає 50%.

Існує думка, що найбільша кількість мутацій у статевих клітинах виникає в овоцитах. Оскільки сперматогонії зазнають постійного поділу, то серед них може відбуватися відбір проти мутацій, які зумовлюють шкідливий ефект, і частота мутацій знижується до часу статевої зрілості. Жінка, навпаки, народжується майже з усіма мутантними змінами, в лінії статевих клітин немає паралельного мітотичного відбору. Овоцити не тільки не зазнають мітозу, вони залишаються малоактивними впродовж десятиліть, доки не стануть яйцеклітинами. За цей період овоцити старіють, стають непропорційно чутливими до спонтанної мутації.

Генеративні мутації при статевому розмноженні передаються наступним поколінням. Домінантні мутації з'являються вже в першому поколінні, рецесивні – тільки в другому і наступних поколіннях, з переходом у гомозиготний стан.

Мутації за характером зміни спадкового матеріалу:

1. Зміни, зумовлені заміною одного або декількох нуклеотидів у межах одного гена, називають генними, або точковими мутаціями. Вони обумовлюють зміни як у будові білків, так і функційної активності білкової молекули.

2. Зміни структури хромосом називають хромосомними мутаціями або абераціями. Такі мутації можуть виникнути в результаті втрати частини хромосоми (делеція), подвоєння частини хромосоми (дуплікація), відриву і

повороту частини на 180° (інверсія). Так, втрата невеличкої ділянки 21-ї хромосоми у людини викликає тяжке захворювання крові – гострий лейкоз.

3. Зміна каріотипу, кратні або некрлатні гаплоїдному числу хромосом називають геномними мутаціями.

Доповідь №3. Соматичні мутації

Соматичні мутації – це зміни спадкового матеріалу в соматичних клітинах, які виникають на різних етапах розвитку особини. Вони часто не передаються по спадковості, а залишаються, доки живе організм, що зазнав мутаційного впливу. Геномні, хромосомні і генні аберації в соматичних клітинах є наслідком дії мутагенних чинників. У людини це етіологічні фактори спадкових хвороб.

Доповідь №4. Хромосомні мутації

Зміна числа хромосом визначається подвоєнням або зменшенням всього набору хромосом. Зайві або видалення однієї або декількох хромосом призводить до гетероплоїдії або анеуплоїдії. Зміна структури хромосом - це перебудова або аберації. При цьому порушується збалансованість набору генів і нормальний розвиток організму. Як наслідок хромосомного дисбалансу відбувається внутрішньоутробна загибель ембріону або плоду, виникають уроджені вади розвитку. Так, *втрата (делеція) невеликої ділянки 21-ї хромосоми* в людини спричиняє тяжке захворювання крові – гострий лейкоз, *втрата короткого плеча 5-ї пари* призводить до синдрому котячого крику. При синдромі *делеції довгого плеча 18-ї пари* спостерігається мікроцефалія, глибока розумова відсталість, аномалії статевих органів, дисморфії обличчя, глибоко посаджені деформовані очі, деформовані вушні раковини, довгі руки з конусоподібними пальцями, вади серця, нирок.

Доповідь №5. Геномні мутації

Генні мутації виникають у наслідок зміни геному, що призводить до зміни каріотипу.

Геном – сукупність генів гаплоїдного набору хромосом. У 2001 році геном людини було розшифровано. Побудовано карти всіх хромосом людини, стали відомі гени багатьох спадкових хвороб людини. Зміни каріотипу, кратні або некрлатні гаплоїдному числу хромосом, називають геномними мутаціями. Виникають вони внаслідок порушення розходження хромосом у процесі мейозу або мітозу.

Геномні мутації:

1) *Поліплоїдія* – кратне збільшення кількості хромосом геному. У людини призводить до спонтанних викиднів або новонароджені гинуть у перші години чи доби життя внаслідок комплексу вад розвитку.

2) *Нулесомія* - відсутність однієї пари гомологічних хромосом (завжди летальні).

3) *Гетероплоїдія* (анеуплоїдія) – некрлатне зменшення (моносомія) або збільшення (полісомія) кількості хромосом. Усі моносомії летальні, крім моносемії за 23-ю парою хромосом 45, ХО (синдром Шерешевського –

Тернера). 47, XY (+21) – трисомія за 21-ю парою хромосом спричинює синдром Дауна.

IV. Осмислення матеріалу, вивченого на уроці

Завдання. Виберіть один правильний варіант відповіді з чотирьох запропонованих.

1. Що із названого не може виступати джерелом мінливості?

А комбінації та рекомбінації генетичного матеріалу;

Б зміни структури гена або хромосом;

В вплив умов середовища;

Г *репарація ДНК*.

2. Який вид мінливості зумовлений зміною фенотипу людини внаслідок функціонування різних генів на різних стадіях онтогенезу?

А неспадкова модифікаційна;

Б *неспадкова онтогенетична*;

В спадкова комбінаційна;

Г спадкова мутаційна.

3. У відповідь на опромінення сонячним світлом шкіра людини темнішає. Які властивості не підходять для характеристики цього прикладу мінливості?

А *індивідуальність, постійність*;

Б спрямованість, визначеність;

В масовість, тимчасовість;

Г пристосувальний характер.

4. Вкажіть назву змін людини (розумова відсталість, косоокість, вади серця, карликовість, мікроцефалія), під дією алкоголю в період ембріонального розвитку:

А ароморфози;

Б мутації;

В *морфози*;

Г рекомбінації.

5. Причиною комбінативної мінливості є:

А *різні способи з'єднання батьківських генів*;

Б структурні зміни в генотипі;

В вплив зовнішніх умов;

Г структурні зміни білків.

6. Назвіть рослину, яка стала широко відомою в науці відтоді, як, вивчаючи її мінливість, Гуго де Фріз побудував свою теорію мутацій:

А шафран Гейфеля;

Б *енотера Ламарка*;

В чемериця Лобеля;

Г тюльпан Шренка.

7. Наслідком яких мутацій є поява у людини таких хвороб як гемофілія, дальтонізм, альбінізм, фенілкетонурія, галактоземія, серпоподібно – клітинна анемія?

- А генних;
- Б хромосомних;
- В геномних;
- Г індукованих.

8. Меланізм – збільшення вмісту темного пігменту меланіну вище норми для даного виду тварин. Серед ссавців класичним прикладом меланізму є прояви у кішок. Леопард, пума та ягуар, у яких виявляється меланізм, звичайно називаються «пантерами», або «чорними пантерами». Наслідком яких мутацій є поява тварин – меланістів?

- А рецесивних генних;
- Б домінантних генних;
- В рецесивних хромосомних;
- Г домінантних хромосомних.

V. Підведення підсумків уроку

Учитель підбиває підсумки діяльності учнів на уроці, пропонує їм відповіді на запитання:

- *Чи плідним для вас був цей урок?*
- *Для чого вам знадобляться знання, отримані на уроці?*

VI. Повідомлення домашнього завдання

Підготувати відповіді на визначені запитання семінару на тему «Мутагени».

Урок-семінар №27

Тема. Мутагени: фізичні, хімічні, біологічні. Генетичний моніторинг.

Засоби зниження ризику виникнення мутацій

Мета: розширити знання учнів про мутації; фізичні, хімічні, біологічні мутагени та ознайомити із засобами зниження ризику виникнення мутацій.

Наочність та обладнання: таблиці з генетики, мультимедійні презентації учнів.

Хід уроку-семінару

I. Організація учнів

II. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми і завдань уроку-семінару

Вступне слово вчителя.

Мутагени – це чинники фізичного, хімічного та біологічного походження, які спричиняють мутації. Мутагени підсилюють інтенсивність природної мутації у десятки і сотні разів. Спільні властивості: 1) універсальність (спричинюють мутації в усіх живих організмів); 2) не спрямованість дії; 3) відсутність нижнього порогу мутагенного ефекту.

Мінімальна кількість ДНК, здатна змінюватись і при цьому зумовлювати перебудову ознаки, називаються *мутон*. Мутон відповідає одній парі комплементарних нуклеотидів ДНК. Близько 90% мутагенів є канцерогенами.

III. Виступи учнів

1. Доповідь фізика

Фізичні мутагени. Найактивнішими мутагенами є йонізуюче випромінювання та ультрафіолетові промені.

Йонізуюче випромінювання – це гамма-промені, рентгенівські промені, нейтрони, протони, які мають високу проникність у тканини і характеризуються високою біологічною активністю, зумовлюючи збудженість та йонізацію тканин, а також проявляють мутагенну дію на тканини. Особливо чутливими до неї є лімфоїдні і кровотворні тканини, гонади, імунна система людини та хромосоми їхніх ядер. У молекулах ДНК, під впливом дій йонізуючого випромінювання виникають розриви, різні хромосомні перебудови, генні мутації.

Яскравим прикладом впливу йонізуючої радіації на організм людини є аварія на ЧАЕС, а також наслідки бомбардування американцями японських міст – Хіросіми та Нагасакі в 1945 р.

Ультрафіолетові промені не зумовлюють йонізації, а призводять до збудження молекули, атомів у тканинах, що також може спричинити мутації.

Найбільш мутагенну активність мають УФ – промені хвилею завдовжки 260 нм, оскільки ДНК поглинає саме цю частину спектра. Тому медичному персоналу, кожній людині треба знати та дотримуватися правил приймання УФО.

До фізичних мутагенів відносять також високі та низькі температури, високий та низький атмосферний тиск.

2. Доповідь хіміка

Хімічні мутагени. Це найпоширеніша група мутагенів, пов'язана з тотальною «хімізацією» життєвих процесів. Хімічних мутагенів надзвичайно багато - це різноманітні хімічні речовини: солі важких металів, бензол, формальдегід, нітратна кислота, розчинники в побуті – різні аерозолі, лаки, фарби, предмети побутової хімії, у сільському господарстві – гербіциди, пестициди, гексахлор бензол, нітрати, нітрити. Ці речовини забруднюють воду, ґрунт, повітря, потрапляють у рибу, овочі, фрукти, людину. Установлено, що широке застосування у недалекому минулому ДДТ виявилось причиною майже повного зникнення деяких видів птахів, наприклад, шведського морського орла, каліфорнійського пелікана, що харчувалися лише рибою; в медицині – лікарські препарати (деякі сульфаніламід, нітрофуран), антибіотики. Наприклад, препарат *гігантон*, який використовувався для лікування тяжкого захворювання *шистозому* – одного з найпоширеніших паразитарних захворювань, що в тропічних і субтропічних країнах посідає друге місце після малярії. Препарат гігантон був активним засобом проти шистосомозу, однак виявилось, що гігантон – високомутагенна сполука. Нині існує генетична служба, яка перевіряє мутагенні властивості лікарських препаратів, перш ніж допустити їх до використання. Мутагенні властивості мають деякі харчові добавки, барвники і консерванти.

Природні неорганічні сполуки: оксиди вуглецю, нітрату, відходи промислового виробництва, вихлопні гази автомобілів, випаровування асфальту, викиди промислових підприємств, теплових електростанцій

(сірководень, аміак, хлор, сполуки фосфору, арсену, ртуті) потрапляють у повітря, воду.

Сильними мутагенами є алкоголь, нікотин, наркотики, складники тютюнового диму.

Дія хімічних мутагенів, на відміну від фізичних, більш тривала; мутації з'являються не відразу, а через певний час; переважно індукують генні мутації.

Супермутагени - це найсильніші мутагени. Вони спричиняють один і той самий тип мутацій (етиленамін, діетилсульфат, нітрозоетилсечовина, нітрозометилсечовина, водню пероксид, іприт).

3. Доповідь біолога

Біологічні мутагени. Існує ряд організмів, які проникаючи в організм людини, стають джерелами ураження ДНК свого хазяїна. Це віруси, бактерії, найпростіші, гельмінти.

Установлено, що в ряді випадків живі вакцини з пригніченою вірулентністю здатні індукувати мутації.

Мутагенні властивості мають токсини деяких організмів, особливо пліснявих грибів, непатогенні віруси, антибіотики, афлотоксини, гормони (природні і синтетичні).

Комутагени – це речовини, які не здатні до мутагенної дії, але вони посилюють дію мутагенних чинників. Комутагеном вважається кофеїн, який впливає на спонтанний та індукований мутагенез.

Комутагенну дію мають деякі фармакологічні засоби (не стероїдні, протизапальні препарати – тепоксикам, лорноксикам; верапаміл, фендиміл), токсини гельмінтів, деякі речовини, які використовують у харчових добавках, косметиці, мийних засобах.

4. Доповідь медика

Антимутагени (дисмутагени) – речовини, які захищають геном людини від дії мутагенних чинників, які знижують частоту мутацій. Вони нейтралізують мутаген до його реакції з молекулою ДНК або усувають ушкодження ДНК, що зумовлені мутагеном.

Відомо понад 500 сполук, у яких доведено антимутагенний вплив. Найбільшу антимутагенну дію мають вітаміни С, Е, А, поліфенольні антиоксиданти, які містяться в зеленому чаї, глютамін, серотонін, резерпін. Гістамін, гліцерил, цистин, цистеїн.

Антимутагенні властивості мають сири, солодкий (болгарський) перець, петрушка, білокачанна капуста, а також деякі фізичні чинники (денне світло).

До універсальних антимутагенів (однаково ефективні проти дії радіації та хімічних мутагенів) належать цистеїн, цистамін, серотонін, деякі вітаміни, інтерферон.

VI. Підведення підсумків уроку-семінару

Учитель підбиває підсумки діяльності учнів на уроці, пропонує їм відповідати на запитання:

- Що нового ви дізналися про мутагени?
- Чи виникли у вас питання з цієї теми?

- Чи виник інтерес до цієї теми?

Тема 10. Спадкові хвороби людини

Урок №28

Мета: поглибити та узагальнити знання про спадкові хвороби людини, їх класифікацію; розкрити можливості методів лікування деяких спадкових хромосомних хвороб; вдосконалювати вміння працювати з додатковою літературою, добирати питання до теми, узагальнювати інформацію, робити висновки; виховувати почуття власної приналежності до подій у науковому світі.

Наочність та обладнання: репродукції картин (портрети представників королівських династій європейських країн), фотографії, мультимедійна презентація, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація учнів

II. Актуалізація опорних знань та чуттєвого досвіду

Бесіда

1. Унаслідок чого виникають спадкові хвороби людини?
2. Яку спадкову хворобу називали «хворобою королів»?
3. Які методи застосовують у вивченні спадковості людини?
4. Який метод вивчення спадковості людини дозволяє зрозуміти, наскільки захворювання залежить від спадковості, а наскільки від середовища?

III. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Учитель. У 1866 р. англійський лікар виділив групу хворих з недоумством і своєрідними соматичними аномаліями, назвавши захворювання «монголоїдною ідіотією». Проте ще раніше, в 1846 році, теж було описано пацієнтів з такими ж клінічними ознаками. Хворобу назвали «луската ідіотія» внаслідок сухості шкіри. Причина захворювання встановлена майже через 100 років, коли виявили у цих хворих зайву хромосому з групи G – хромосому 21.

Цих хворих ще називають «сонячними дітьми».

Запитання:

Про яку спадкову хворобу йдеться мова?

IV. Вивчення нового матеріалу

Лекція-презентація

План

1. **Поняття про спадкові хвороби.**
2. **Класифікація спадкових хвороб.**
3. **Хромосомні хвороби: механізм їх виникнення.**
4. **Принципи лікування спадкових хвороб.**

Спадковими називають хвороби, етіологічними чинниками яких є мутації. Останні порушують життєво важливі функції організму, що і спричиняє захворювання. Спадкові хвороби виникають внаслідок змін

спадкового апарату клітини (мутацій), які викликаються променевою або тепловою енергією, хімічними речовинами та біологічними факторами (віруси, мігруючі елементи – транспозони, живі вакцини, токсини гельмінтів та ін.).

Для спадкових хвороб патологічна дія мутації як етіологічного чинника не залежить від середовища. Останнє може тільки змінювати вираженість симптомів хвороби. До цієї групи відносяться всі хромосомні і генні хвороби (хвороба Дауна, муковісцидоз, гемофілія, хорея Гентінгтона, фенілкетонурія), які можуть розпочинатися в будь-якому віці. Так, гемофілія виявляється при народженні, фенілкетонурія – в перші дні після народження, а хвороба Гентінгтона – після 40 років.

Серед хвороб спадкового генезу є і такі, для прояву яких необхідний вплив шкідливих факторів середовища. До них відносять подагру, деякі форми діабету та ін. Подібні захворювання отримали назву хвороб із спадковою схильністю.

Спадкові хвороби не слід плутати з уродженими хворобами. Останні існують вже при народженні дитини. Вони можуть бути зумовлені спадковими і неспадковими чинниками. У разі неспадкового генезу, такі хвороби визначають як генокопії спадкових вад розвитку. У той же час, не всі спадкові хвороби є уродженими. Значна частина їх виникає у більш пізньому віці.

Спадкові хвороби характеризуються великою різноманітністю і більшістю відбувається залучення в процес не однієї системи, а генералізоване ураження тканин і навіть органів. Тому спадкові хвороби проявляються у вигляді синдромів або комплексу патологічних ознак. Спадкові хвороби залежно від рівня ураження спадкових структур поділяються на дві великі групи: генні і хромосомні.

Класифікація спадкових хвороб

Етіологічним чинником спадкових хвороб слугує патологічна спадковість, одержана організмом хворого через статеві клітини його батьків. Залежно від рівня організації спадкових структур розрізняють генні і хромосомні хвороби. За кількістю залучених у мутаційний процес локусів розрізняють моногенні і полігенні хвороби.

Генні мутації передаються від покоління до покоління без змін, тоді як більшість хромосомних хвороб, особливо внаслідок порушення кількості хромосом (анеуплоїдія), взагалі не успадковуються. Інверсії, транслокації успадковуються із додатковими перекомбінаціями.

Хромосомні хвороби поділяються залежно від типу мутацій на синдроми, зумовлені числовими (поліплоїдії, анеуплоїдії) або структурними змінами (делеції, інверсії, транслокації, дуплікації) хромосом. Хромосомні хвороби характеризуються множинними ураженнями без певної патогенетичної ланки.

Якщо мутація виникла у зародкових клітинах, тоді виділяють повну форму хвороби. Якщо нерозходження хромосом, або структурна аберація з'явилася на різних стадіях дроблення зиготи – розвиваються мозаїчні форми.

Моногенні хвороби зумовлені дією гена, що зазнав мутації. Розвиток їх пов'язаний з первинним продуктом одного гена (відсутність білка, ферменту

або аномальна їх будова). Розрізняють аутосомно-домінантні, аутосомно-рецесивні, зчеплені з X-хромосомою хвороби. До них відносяться і спадкові порушення обміну речовин (спадкові ензимопатії).

Полігенні хвороби – це захворювання зі складним характером успадкування і визначаються множинними генами. Свій патологічний прояв вони здійснюють у взаємодії з комплексом чинників зовнішнього середовища.

Хромосомні хвороби. Механізми їх виникнення.

Етіологічними чинниками хромосомної патології є всі види хромосомних мутацій і деякі геномні мутації. У людини виявлені три типи геномних мутацій: тетрапалоїдія, триплоїдія й анеуплоїдія. Що стосується хромосомних мутацій, то всі їх типи виявлені в людини.

Форми хромосомної патології визначаються типом геномної або хромосомної мутації, а також індивідуальністю хромосом. Нозологічний розподіл хромосомної патології базується на етіологічному і патогенетичному принципах: для кожної із форм хромосомної патології визначається структура, що задіяна в патологічний процес (хромосома, сегмент), та причина генетичного порушення (нестача або надлишок генетичного матеріалу).

Таким чином, для точної діагностики хромосомної хвороби необхідно визначити: а) *тип мутації*; б) *задіяну в процес хромосому*; в) *форму – повна чи мозаїчна*; г) *вид хвороби – спорадичний випадок чи успадкована форма*.

Хромосомні аномалії викликають порушення загального генетичного балансу, тому патологічні ефекти хромосомних і геномних мутацій виявляються на всіх стадіях онтогенезу і, можливо, навіть на стадії гамет, впливаючи на формування наступних.

Основні ефекти хромосомних аномалій виявляються у двох взаємопов'язаних варіантах: летальності й природжених вадах розвитку. Припускають, що 30-40 запліднених яйцеклітин гине на стадії зиготи – бластоцисти, тобто до імплантації. У цих випадках мова йде про різкі порушення ранніх морфогенетичних процесів, тому що порушення геномного балансу призводить до дискоординації активації та інактивації генів у відповідній стадії розвитку або відповідному місці бластоцисти. Загальна кількість хромосомних аномалій, що призводить до смерті внутрішньоутробно (після імплантації) складає 45%.

Серед плодів, що загинули пренатально, частота хромосомних аномалій складає 6%. Хромосомні аномалії, що виникають у соматичних клітинах у постнатальному періоді, можуть викликати різні наслідки: залишитися нейтральними для клітини, зумовити загибель, активізувати поділ клітини, змінити її функції. Хромосомні мутації виникають у соматичних клітинах постійно з частотою до 2%. У нормі такі клітини елімінуються імунною системою, проте, в деяких випадках хромосомні аномалії є причиною злоякісного росту.

При хромосомних хворобах можна виділити три типи генетичних ефектів: специфічні, напівспецифічні і неспецифічні.

Специфічні ефекти повинні бути пов'язані зі зміною кількості структурних генів, що кодують синтез білка. На даний час це положення дійсне лише для небагатьох генів їхніх продуктів. При трисомії 21 виявлено 50% підвищення активності супероксиддисмутази (ген локалізований у 21 хромосомі).

Напівспецифічні ефекти при хромосомних хворобах можуть бути зумовлені зміною кількості генів, представлених у нормі у вигляді численних копій (гени рибосомних і транспортних РНК, гістонових білків).

Неспецифічні ефекти хромосомних аномалій пов'язують зі зміною кількості гетерохроматину в клітині.

Таким чином, неспецифічні і частково напівспецифічні ефекти наближають до клітинних механізмів, що відіграють важливу роль у патогенезі природжених вад розвитку.

Спільним для всіх форм хромосомних хвороб є множинні ураження. Це черепно-лицеві дизморфії, уроджені вади розвитку внутрішніх і зовнішніх органів, уповільнення внутрішньоутробного і постнатального росту і розвитку, відставання психічного розвитку, порушення функцій нервової, ендокринної та імунної систем. Множинні уроджені вади розвитку формуються в ранньому ембріогенезі.

Фенотипний прояв хромосомних аномалій залежить від таких чинників:

а) індивідуальності задіяної в аномалію хромосоми або її ділянки (специфічний набір генів); 2) типу аномалії (трисомія, моносемія, повна, часткова); в) розміри відсутнього (при делеції) або надлишкового (при частковій трисомії) матеріалу; г) ступеня мозаїчності організму за аберантивними клітинами; д) генотипу організму; є) умов середовища (внутрішньоутробно чи постнатально).

Синдром Дауна

Найпоширеніше хромосомне захворювання, яке відоме ще з позаминулого століття. Уперше його описав англійський лікар Л. Даун у 1866 р. І лише в 1955 р. француз І. Лежен виявив у каріотипі хворих зайву 21-у хромосому. Встановлено, що спричинює хворобу Дауна в 94% випадків трисомія 21-ї пари (47, XX+21 – хвора дівчинка; 47, XY+21 – хворий хлопчик), у 4% випадків – транслокація 21-ї пари на інші, частіше на 13-у або на 22-у, у 2% випадків – мозаїцизм, за якого частина клітин організму має нормальний каріотип – 46 хромосом, а інша – 47 і 45.

Частота народження дітей з хворобою Дауна становить 1:600 – 1:800, і її ймовірність збільшується з віком батьків, особливо матері. Це відношення однакове в різних країнах і кліматичних зонах, соціальних прошарках. Слово «синдром» означає набір рис або характерних ознак. Воно не залежить від кольору шкіри та національності.

Клінічна картина. Характерні симптоми хвороби – специфічні риси обличчя: типове плоске обличчя, невелика кругла голова, монголоїдний розріз очей, відкритий рот, короткий ніс, плоске перенісся, епікантус, плоска потилиця, аномалія зубів, спадистий низький лоб, приросла мочка вуха,

пігментні плями Брушфільда (світлі плями на райдужці), товстий язик, який не вміщується в роті. Волосся на потилиці росте низько, його мало, воне м'яке.

У разі захворювання виражена розумова відсталість – від імбецильності до ідіотії. Дітей з хворобою Дауна серед інших розумово відсталих дітей нараховується 10-12%. На першому році життя пізніше від інших починають сидіти, ходити і говорити, їхні м'язи гіпотонічні, у них часто наявні вади серця, іноді – травного каналу. Дуже знижений імунітет. У жінок рідко зберігається репродуктивна функція. Чоловіки безплідні. Характерні зміни пальців: укорочення й розширення кисті і стопи, викривлений мізинець. На мізинці є лише згинальна борозенка, а на долоні – поперечна борозенка (мавпяча складка).

Специфічною ознакою хвороби Дауна є низький хриплий голос. Зріст хворих нижче середнього, постава порушена: плечі опущені, голова і тулуб під час ходи нахилені вперед. Шкіра зазвичай суха, на обличчі злущується, щоки з характерним рум'янцем. Досить часто можна виявити недорозвинені зовнішні статеві органи, пупкові і пахвинні грижі, розходження прямих м'язів живота.

На відміну від тих, хто страждає на різні форми розумової відсталості, діти з хворобою Дауна доброзичливі, слухняні, старанні. Проводити з ними лікувально-педагогічні заходи набагато легше. Вони самі себе обслуговують, доглядають за тваринами, рослинами, можуть навчитися виконувати роботу на нескладній техніці.

Тривалість життя порівняно висока – у середньому до 35 років, але більшість їх гине в юнацький період через приєднану інфекцію. Переважна більшість таких хворих потребують постійного догляду.

Синдром Патау

Частота синдрому серед новонароджених складає 1:7000. Обидві статі уражаються з рівною частотою.

Клінічна картина: мікроцефальний череп з низьким скошеним чолом, втисненими скроневими ділянками і дефектами шкіри. Очні щілини вузькі, розташовані горизонтально, недорозвинені очні яблука, спостерігається помутніння рогівки. Ніс сплюснутий, широкий з впалим переніссям і тупим втягнутим кінчиком. Вушні раковини розташовані дуже низько, маленькі мочки притиснуті до голови, завитки неправильної форми. Неправильний розвиток кортієвого органа часто призводить до глухоти.

Однією з основних ознак синдрому є «заяча губа» і «вовча паща». Аномалії з боку кістково-м'язової системи відзначаються у вигляді полідактилії, флексорного положення кистей зі своєрідним розміщенням пальців: II-IV зігнуті, приведені до долоні і перекриті I і V пальцями. У дітей діагностують пупові і пахвинні грижі, аномалії зовнішніх статевих органів: крипторхізм, гіпоплазія мошонки і статевого члена у хлопчиків та гіпертрофія клітора і соромітних губ у дівчаток. Діти, які прожили більше 3-х місяців мають глибоку розумову відсталість, часто зустрічається судомний синдром.

При патологічному дослідженні спостерігаються множинні дефекти розвитку майже всіх систем органів. Маса мозку зменшена, недорозвинені або

відсутні нюхові тракти і цибулини, мозок часто не розділений на півкулі, відзначається гіпоплазія лобних часток і перехрестя зорового нерва, мозочка, мозолистого тіла, гідроцефалія. Майже завжди виявляють аномалії серця та судин: дефект міжшлункової і міжпередсердної перегородок, нарощення артеріальної протоки, патологія клапанного апарату, стеноз легеневої артерії. Половина хворих мають вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів: кістозна нирка, гідронефроз, дисплазія нирок, подвоєння нирок. Досить часто зустрічаються різні дефекти й аномалії розміщення органів травлення: аномалії кишківника, патологія брижі, кістозно-фіброзні зміни підшлункової залози. У 50% дівчаток спостерігається подвоєння піхви та двоорога матка.

Дерматогліфічні зміни характеризуються поперечною долонною складкою з дистальним розташуванням осьового трирадіуса, підвищеною частотою радіальних петель і дуг, в основному на 1-му пальці руки, частота візерунків на тенарі підвищена.

Трисомія

Фенотип жіночий. Хворі з трисомією X народжуються, як правило, у літніх батьків. Серед немовлят-дівчаток дана аномалія зустрічається з частотою 1:1000 – 1200.

Клінічна картина. Фенотипні прояви трисомії X різноманітні. Найбільш часто зустрічаються: статура за чоловічим типом, зміна форми і розташування вушних раковин, укорочення і викривлення V пальців, зміна форми черепа, гіпертелоризм, епікант, сплюснуте перенісся, високе піднебіння, неправильний ріст зубів. Досить часті різні аномалії внутрішніх органів, порушення діяльності залоз внутрішньої секреції.

При дерматогліфічному обстеженні частіше, ніж у нормі, знаходять поперечну долонну борозну, збільшення частоти дуг і зниження загального гребеневого рахунку.

Інтелектуальне зниження від граничної розумової відсталості до різного ступеня олігофренії відзначається у 2/3 хворих. Половина дітей з розумовою відсталістю мають виражені мовні порушення.

При тетрасомії X набагато частіше зустрічається глибока розумова відсталість. Серед жінок з полісемією X збільшена частота психічних захворювань.

Лише в деяких жінок із трисомією X відзначається порушення репродуктивної функції (вторинна аменорея, дисменорея, рання менопауза та ін.).

Дослідження каріотипу виявляє збільшене в порівнянні з нормою число X-хромосом. Зустрічаються численні мозаїчні форми аномалій – 47 XXX; 48 XXX; 47 XXX/46 XX; 47 XXX/48 XXXX та ін.

Лікування полісемії за статевими хромосомами зводиться до систематичної терапії виявлених розладів і гормональної терапії при статевому інфантилізмі.

Прогноз для життя при трисомії X сприятливий, при полісемії X залежить від виразності природжених каліцтв.

Полісомія за Y-хромосою

Частота аномалії в новонароджених хлопчиків складає 1:840 і зростає до 10% у популяції високорослих чоловіків (вище 200 см).

Клінічна картина. Фенотипні прояви анеуплоїдії поліморфні, але є клінічні симптоми, що дозволяють запідозрити цю патологію. Більшість авторів відзначають прискорення росту в дитячому віці. Довжина тіла дорослих чоловіків також збільшена і складає в середньому 186 см. Хворі часто мають євнухоподібну статуру: високу талію, довгі ноги, відносно широкий таз, відкладання жиру за жіночим типом. Нерідкі різні аномалії: мікроцефальний череп, грубі риси обличчя, виступаючі надбрівні дуги і перенісся, збільшена нижня щелепа. Часто виявляють високе піднебіння, неправильний ріст великих зубів з дефектами зубної емалі, великі вушні раковини з прирослою мочкою. Нерідко у хворих описують порушення статевої системи (гіпогонадізм, оволосіння за жіночим типом, безплідність, крипторхізм), але в більшості випадків статеві функції не страждають і вони мають здорових дітей.

Неврологічні зміни у вигляді легкого інтенційного тремору, м'язової слабкості і порушення «тонкої» моторики. У 30-40% хворих виявляють ознаки інтелектуальної недостатності. Частіше це гранично розумова відсталість, ускладнена емоційно-вольовими порушеннями.

При цитологічному дослідженні виявляють дві (рідше більше) Y-хромосоми, як самостійні, так і в різних поєднаннях з іншими аномаліями статевих хромосом.

Як експрес-метод діагностики додаткової Y-хромосоми досліджують букальний зіскрібок за допомогою люмінесцентної мікроскопії. Виявлення подвійного Y-хроматину свідчить про наявність зайвої Y-хромосоми.

Прогноз щодо життя сприятливий. Є дані про збільшення частоти хромосомних аномалій у нащадків.

Принципи лікування хромосомних спадкових хвороб

Ще донедавна спадкові захворювання вважалися невилікованими. Проте вже існують ефективні методи лікування деяких спадкових хвороб. Неможливість вилікувати такі захворювання пов'язана або з неповним знанням патогенезу, або з труднощами ранньої діагностики. Для багатьох спадкових захворювань раннє лікування є найефективнішим.

Так, деякі спадкові хвороби з успіхом лікують шляхом хірургічного втручання та пластичних операцій (вовча паща, заяча губа, багатопалість, синдактилія).

Для лікування хромосомних синдромів і захворювань зі спадковою схильністю застосовують симптоматичне лікування.

Основна мета лікування хромосомних порушень – корекція таких фенотипових проявів, як розумова відсталість, уповільнення росту, недорозвинення гонад, специфічний зовнішній вигляд, недостатня фемінізація або маскулінізація. Для цього застосовують анаболічні гормони, андрогени й естрогени, гормони гіпофіза, щитоподібної залози в комплексі з іншими методами медикаментозної дії.

Серед нових методів лікування необхідно відзначити застосування ліпосом – штучно створених ліпідних часточок. Вони складаються з каркасу (матрикса) та ліпідної мембрани оболонки (не спричинює алергійних реакцій). Матрикс можна заповнити будь-якими біополімерними сполуками, наприклад, ферментом, який добре захищений від контакту з імунокомпетентними клітинами організму зовнішньою мембраною.

Після введення в організм ліпосоми потрапляють усередину клітин. Під дією ендогенних ліпаз оболонка ліпосом у клітині руйнується й фермент, який міститься в них, структурно й функціонально не пошкоджений, вступає у відповідну реакцію.

V. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Бесіда

1. До якої групи належать такі хвороби: фенілкетонурія, хвороба Дауна, гемофілія, муковісцидоз, синдром Патау, хорея Гентінгтона?
2. Під час якого спадкового захворювання хворі діти схожі один на одного незалежно від раси, віку, статі і виглядають як діти однієї матері, хоча й не є такими?
3. Який зв'язок між віком батьків та частотою спадкових хвороб у дітей?
4. У нашій країні життя людей із синдромом Дауна досі оточене багатьма оманами і забобонами, їх вважають глибоко розумово відсталими. Наведіть приклади спростування цього стереотипу у розвинутих країнах світу.
5. Які множинні ураження є спільними для всіх форм хромосомних хвороб?

VI. Підведення підсумків уроку

Рефлексія

Що нового ви відкрили для себе на сьогоднішньому уроці?

Яку цінність мав для вас урок?

Які питання з вивченої теми вас ще цікавлять?

VII. Повідомлення домашнього завдання

1. Опрацювати лекційний матеріал.

Урок-семінар №29

Тема. Генні хвороби. Механізми виникнення генних (молекулярних) хвороб

Мета: поглибити та узагальнити знання про генні спадкові хвороби людини, їх класифікацію; розкрити можливості методик «ДНК-технологій» у клінічній медицині; вдосконалювати вміння працювати з додатковою літературою, добирати питання до теми, узагальнювати інформацію, робити висновки; виховувати почуття власної приналежності до подій у науковому світі.

Наочність та обладнання: фотографії, відеофільм «Муковісцидоз як приговор», «Наше життя з фенілкетонурією», мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Організація класу до уроку

II. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення мети й завдань уроку

М. Гоголь писав: «...немає фантазії, яку воля й розум людей не могли б перетворити на дійсність». Так, дійсно, а хіба не фантазували люди про лікування спадкових хвороб, які раніше вважалися невиліковними... Тепер усе це перетворюється на дійсність. А втілити мрію в реальність допомогла відносно молода наука - біотехнологія.

План семінару

1. Поняття про генні спадкові хвороби (ферментопатії)
2. Класифікація молекулярних порушень обміну речовин (білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот, мінеральних речовин, вітамінів, гормонів).
3. Механізми виникнення хвороб обміну речовин.
4. Ензимопатії обміну білків (фенілкетонурія), вуглеводів (галактоземія), ліпідів (ганглідозидози), нуклеїнових кислот (гіперурикемія).
5. Біотехнологія у лікуванні спадкових хвороб.

Вступне слово вчителя

Історія досліджень хвороб обміну речовин у людини переконливо показує, що піонерами у даній галузі були клініцисти. Так, знаменита концепція А. Гаррода про уроджені порушення обміну як про певні метаболічні блоки, сформульована ще в 1908 р., стимулювала біохімічні дослідження в цьому напрямку, особливо широкий розвиток вони одержали в останні 2-3 десятиріччя.

Багато захворювань зумовлені мутаціями, які змінюють генетичну конституцію людини, що призводить до нормального функціонування організму. Всього виявлено близько 600 спадкових порушень метаболізму, але тільки для 105 з них установлений точний рівень «метаболічного блоку» і характер дефекту. Дослідники продовжують ідентифікувати все нові й нові захворювання з цієї групи.

На підставі даних сучасної біохімічної генетики можна пояснити, яким чином генетична інформація транслюється при синтезі білків зі специфічними метаболічними або структурними особливостями. Успадковані мутації можуть призводити як до порушення первинної структури білка, так і до зміни кількості синтезованого специфічного білка. Якщо процес, порушений природженим дефектом метаболізму, має істотне значення для здоров'я і якщо ступінь змін достатній для прояву патологічного процесу, то можуть виявлятися клінічні ознаки. Деякі генетичні зміни не супроводжуються клінічними проявами і лише визначають поліморфізм, що відрізняє одного індивіда від іншого. Інші зміни можуть виявлятися лише за певних умов, які впродовж життя можуть і не виникнути. Нарешті, ймовірні такі генетичні

порушення, які викликають захворювання, виразність якого коливається від дуже помірних проявів до станів, що призводять до летального наслідку. У більшості випадків природжені порушення обміну речовин з клінічними наслідками проявляються (або можуть бути виявленими) в період новонародженості. Такі немовлята відразу після народження виглядають здоровими, однак ознаки патології, такі як летаргія, утруднення при годівлі, судоми, блювота та ін., можуть проявитися в них уже через кілька годин. Деякі порушення метаболізму можуть залишитися нерозпізнаними в період новонародженості і діагноз може бути поставлений тільки через кілька місяців і навіть років. Ранні клінічні прояви звичайно неспецифічні і можуть бути віднесені до перинатальної патології. Природжене порушення обміну речовин має розглядатися як можливий стан у будь-якої дитини з одним із зазначених клінічних проявів:

- невизначене відставання розумового рухового розвитку;
- незвичайний запах, зокрема, під час гострого захворювання;
- інтермітуючі епізоди необґрунтованої блювоти, порушення психіки, кома;
- ниркова колька, гепатомегалія.

Переважає частина спадкових розладів обміну речовин пов'язана з мутацією генів, що кодують ферменти (ферментопатії або ензимопатії). Фермент або змінює свою структуру і властивості, або зовсім не утворюється, що й призводить до метаболізму.

Більшість спадкових ензимопатій закінчуються летально або тяжкою розумовою і фізичною інвалідністю.

Класифікація молекулярних порушень обміну речовин:

1. Порушення метаболізму амінокислот:

- фенілаланіну (фенілкетонурія);
- тирозину (тирозианемія, алькаптонурія);
- метіоніну (гомоцистинурія);
- цистину (цистинурія);
- триптофану (хвороба Хартнупа, триптофанемія);
- лейцину (хвороба кленового сиропу);
- гістидину (гістидинурія, гістидинемія) та інших амінокислот.

2. Порушення метаболізму вуглеводів:

- галактози (галактоземія);
- фруктози (фруктоземія);
- глікогену (глікогенози);
- дисахаридозні ентеропатії (синдром мальабсорції вуглеводів).

3. Спадкові хвороби обміну сполучної тканини:

- мукополісахаридози;
- хвороба Марфана.

4. Спадкові хвороби обміну ліпідів.

- гіперліпопротеїнемії.

- сфінголіпідози (хвороба Німанна-піка);
- гангліозидози (хвороба Тея-Сакса).

5. Спадкові хвороби порфіринового обміну (порфірії).

6. Ензимопатії панкрео-інсулярного гормонсинтезу:

- а) муковісцидоз;
- б) уроджена відсутність ензимів підшлункової залози;
- в) хвороба Вільсона-Коновалова;
- г) целиакія.

Серед хвороб, пов'язаних з порушенням обміну речовин, найбільшу групу становлять хвороби амінокислотного обміну. Відомо близько 60 таких захворювань. Майже всі вони успадковуються за аутосомно – рецесивним типом.

Виступи учнів

Доповідь №1. Ензимопатії обміну білків

Переважає частина спадкових розладів обміну речовин пов'язана з мутацією генів, що кодують ферменти (ферментопатії або ензимопатії). Фермент або змінює свою структуру і властивості, або зовсім не утворюється, що й призводить до метаболізму.

Більшість спадкових ензимопатій закінчуються летально або тяжкою розумовою і фізичною інвалідністю.

Алькаптонурія. Це захворювання належить до патології обміну тирозину і зумовлене нестачею ферменту гомогентизинази з нагромадженням в організмі та екскрецією з сечею гомогентизивної кислоти. Передається за аутосомно-рецесивним типом.

Клінічна картина. Ознаки нестачі ферменту гомогентизинази можуть спостерігатися незабаром після народження. Сеча дитини зафарбовує пелюшки в чорний колір (внаслідок окиснення на повітрі гомогентизивної кислоти). Повільне накопичення чорного пігменту призводить до поступового чорного забарвлення (охроноз) щік, носа, склер, вух. З ростом дитини розвиваються дефекти сполучної тканини, артрити.

Ідентифікувати гомогентизивну кислоту можна декількома методами:

- додавання луку до сечі викликає її потемніння;
- у результаті реакції Бенедикта з'явиться коричневе забарвлення з жовтогарячим осадом;
- реакція з хлоридом заліза призводить до появи пурпурно-чорного забарвлення.

Остаточний діагноз може бути підтверджений за допомогою тонкошарової хроматографії або ферментативним визначенням гомогентизату в плазмі крові.

Ефективних способів лікування охронозу, який розвинувся внаслідок алькаптонурії, немає. Рекомендується С-вітамінотерапія і дієтотерапія. З раціону вилучають продукти тваринного походження (м'ясо, яйця, сир). Критерієм ефективності лікування є зникнення темного кольору сечі.

Фенілкетонурія

Виникнення фенілкетонурії (ФКУ) зумовлюється значним порушенням обміну амінокислоти фенілаланіну, яка у здорової дитини під впливом ферменту перетворюється на тирозин, а останній через ряд проміжних продуктів - на тироксин, меланін, адреналін. У хворої дитини фенілаланін накопичується в організмі і перетворюється на кетонוקислоти, які стають токсичними продуктами для нервової системи.

Клініка фенілкетонурії

Діти народжуються зовні здоровими, з нормальними масою тіла і ростом. У перші місяці життя психомоторний і фізичний розвиток немовляти не порушений, а надалі дитина за кожні 10 тижнів втрачає 5 % свого розумового коефіцієнта. Клінічні ознаки захворювання виявляються на початку 2-го півріччя життя. Діти сонливі, мляві; не фіксують погляд на предметах, не прагнуть до спілкування з родичами; увага послаблена, бувають неадекватні вигуки, сміх, стереотипні рухи. Дитина різко відстає в моторному розвитку, втрачає раніше набуті навички (наприклад, наприкінці 2-го року життя перестає самостійно сидіти і ходити). Як правило, волосся у хворих світле, очі сині, шкіра ніжна, чутлива, а тому часто розвивається дерматит; піт має характерний мишачий запах або запах плісняви. У кожного другого хворого спостерігаються конвульсії. Провідним клінічним проявом ФКУ є різке відставання у психічному розвитку, яке без лікування прогресує до 4-річного віку з розвитком ідіотії (у 70 % випадків) і імбецильності (30 %). Артеріальний тиск переважно знижений. Розміри черепа зменшені, інколи діагностують уроджені вади серця.

Лікування фенілкетонурії

Єдиним успішним методом лікування є дієтотерапія. Лікування, яке розпочате в період новонародженості, запобігає ураженню ЦНС.

Суть терапії полягає у заміні продуктів харчування, які містять фенілаланін (молоко, м'ясо, яйце), гідролізатами з мінімальною кількістю фенілаланіну і нормальним вмістом інших амінокислот (Berlofen, Loferegar, Gumatogen, гіпофенат). У необмеженій кількості дають фрукти, овочі, вітаміни. Таку дієту застосовують до 5-річного віку. У старших дітей токсична дія на ЦНС ФА і продуктів його спотвореного обміну відсутня.

Відеофрагмент «Наше життя з фенілкетонурією»

<https://www.youtube.com/watch?v=EMPwnFfBFVI>

Доповідь №2. Ензимопатії обміну вуглеводів

Галактоземія (дефіцит галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази).

При цій патології у крові та внутрішніх органах хворих накопичуються у великих концентраціях галактоза та галактозо-1-фосфат. Відбувається порушення процесу ферментативного перетворення галактози на глюкозу з накопиченням галактози й продуктів її обміну в клітинах, що виявляє ушкоджувальну дію на функції печінки, головного мозку, кришталика ока, нирок. Патологія виявляється відразу після першого годування грудним молоком. У немовлят зникає апетит, з'являються в'ялість, блювання й пронос. Знижується маса тіла, поступово розвиваються гепатомегалія та жовтяниця. Часто спостерігається катаракта, що приводить до сліпоти. Можуть з'являтися

симптоми, що свідчать про ураження нирок (протеїнурія, гіпераміноацидурія) та центральної нервової системи (затримка психофізичного розвитку). Розвиток захворювання може бути призупинений змінами в дієті – вилученням із харчового раціону продуктів, що містять галактозу, замінюючи його білковими гідролізатами.

Доповідь №3. Ензимопатії обміну ліпідів

Гангліозидози, або хвороба Тея-Сакса (дефіцит β ,N - ацетилгексозамінідази). Характерне накопичення гангліозидів в аномальних кількостях у клітинах головного мозку.

Запідозрити хворобу з самого початку у дитини складно. Зазвичай симптоми починають проявлятися з 4-6 місяців: дитина слабо реагує на світло і погано фокусується на предметі; болісно реагує на шум, лякає навіть звичайний голос людини; при обстеженні виявляються зміни на сітківці ока (симптом «вишневої кісточки»). Другий момент прояву симптомів хвороби - зниження рухової активності дитини з 6-місячного віку. Вона не може сидіти, погано перевертається, проблеми з ходінням. В результаті розвивається атрофія м'язів або параліч, які призводять до того, що дитина вже не може самостійно ковтати і навіть дихати. Все це разом з поганим зором, слухом і їх втратою згодом призводить до інвалідності. Голова стає непропорційно великою. Між першим і другим роком життя часто спостерігаються напади. Якщо хвороба проявляється в ранньому віці, дитина зазвичай помирає до досягнення 4-5 років.

Хвороба Тея-Сакса найбільш поширена серед етнічних євреїв – вихідців із Центральної та Східної Європи, де частота захворювання, зокрема в популяції єврейського населення США, досягає одного випадку на 3600 новонароджених.

Доповідь №4. Ензимопатії обміну нуклеїнових кислот

Гіперурикемія при синдромі Леша-Наяна (дефіцит в еритроцитах гіпоксантингуанінфосфорибозил-трансферази - ГФРТ). Внаслідок порушення реакції повторного використання пуринів для синтезу нуклеотидів відбувається аномальне накопичення гіпоксантину та гуаніну, які перетворюються на сечову кислоту й спричинюють розвиток гіперурикемії. Для дітей із таким генетичним дефектом характерні подагричні симптоми, розумова відсталість, агресивність, часто спрямована на самого себе (спроби ушкоджувати свої губи, язик, пальці).

Доповідь №5. Спадкові хвороби з невиявленим первинним біохімічним ефектом

Муковісцидоз (дефіцит ферментів обміну глікопротеїнів). Найпоширенішою причиною муковісцидозу є мутація (делеція гена), яка призводить до порушення транспорту йонів Cl^- і Na^+ мембранами клітин епітелію. Це спричинює зміну фізико-хімічних властивостей слизу ендокринних залоз і призводить до утворення густого секрету, застійних явищ, обтурацій, фіброзу і склерозу в різних тканинах організму. За цих умов різко порушується сольовий обмін – надмірне потовиділення («солоня дитина», «гіркі сльози»).

Розрізняють три форми муковісцидозу:

- 1) змішана (легенево-кишкова) – 80% усіх хворих;
- 2) респіраторна (легенева) – 15%;
- 3) кишкова - 5%.

Клінічна картина визначає характерні зміни в зовнішньому вигляді хворих. Так, шкіра у них має землистий відтінок, з'являється ціаноз загального типу і акроціаноз (тобто синюшність шкіри та кінцівок). У стані спокою з'являється також задуха, грудна клітка набуває бочкоподібну форму, грудина деформується клиноподібним чином, кінцеві фаланги пальців також деформуються, нагадуючи барабанні палички («пальці Гіппократа»). Рухова активність скорочується, зменшується маса тіла, апетит знижується.

Демонстрація відео: «Муковисцидоз как приговор»

<https://www.youtube.com/watch?v=3ROIxYPAxgQ->

Робота в групах

Завдання Завдання. Діагностуйте хворобу (запишіть назви хвороб).

№1. Батьки хлопчика Г., 1-й рік життя, вперше звернулися до обласної дитячої поліклініки зі скаргами на відставання дитини в розумовому розвитку. Дитина не стоїть, не ходить, не говорить, періодично з'являються судоми.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від третьої вагітності, третіх пологів, з масою 3900 г, зростом 52 см. На грудному годуванні. Старші діти здорові.

З генетичного анамнезу: батьки дитини знаходяться в кровному шлюбі (троюрідні брат і сестра). При огляді – малі розміри голови (мікроцефалія), деформація та низьке розміщення вушних раковин. Хлопчик не стоїть, не ходить, не розмовляє, в контакт не вступає.

*Спостерігався у невролога з приводу дитячого церебрального паралічу, атонічно-астенічної форми, затримки психомоторного розвитку. Оглянутий лікарем-генетиком, запідозрено..... Після проведення відповідних генетичних тестів діагноз підтверджено (**фенілкетонурія**).*

№2. Дівчинка О., 3-й місяць життя, потрапила до клініки зі скаргами матері на часте зригування після годування, періодичне блювання «фонтаном», втрату маси тіла, жовтяницю. Мати вважає дитину хворою з двотижневого віку, коли зригування почалося після кожного годування, з'явилась блювота «фонтаном», жовтяниця, дитина стала млявою. Упродовж двотижневого лікування у центральній районній лікарні з приводу ентероколіту, стан дівчинки не покращився, в зв'язку з чим переведена до обласної дитячої клінічної лікарні з підозрою на пілоростеноз.

З анамнезу життя: дитина від першої вагітності, перших пологів. Дитина народилася з масою 3200 г, зріст – 50 см. На грудному годуванні. При огляді – дівчинка адинамічна, виснажена. Шкірні покриви сухі, жовтушні. Дефіцит маси більше 26 %. Голову не тримає, погляд не фіксує, байдужа до оточення. Живіт збільшений, печінка збільшена, нижній край палькується на рівні клубової кістки, селезінка збільшена на 1,5 см.

За допомогою додаткових методів дослідження діагностовано Призначення адекватного лікування з корекцією харчування сприяло покращанню стану дитини з відновленням маси тіла (галактоземія).

№3. Дівчинка А., 5-й місяць життя, потрапила до клініки зі скаргами матері на постійний і стійкий кашель, постійну задуху, ціаноз. Спостерігається відставання у фізичному розвитку (не набирається вага). Іноді при поцілунках батьки відчують солоний смак шкіри.

З анамнезу життя: дитина від першої вагітності, перших пологів. Дівчинка народилася з масою 3500 г, зріст – 52 см. На грудному годуванні. При огляді – дитина адинамічна, виснажена. Дефіцит маси більш 30%. За допомогою додаткових методів дослідження діагностовано Призначене комплексне лікування, яке направлене на розрідження мокротини з бронхів, боротьбу з інфекцією в легенях та прийом ферментативних препаратів підшлункової залози, сприятиме покращенню стану дитини (муковісцидоз).

Заклучне слово вчителя

ДНК-технології, або генна інженерія – напрямок досліджень у генетиці, в рамках якого розробляються прийоми, які дозволяють за попередньо наміченим планом перебудувати геном організмів(сукупність генетичних елементів), змінюючи в ньому генетичну інформацію. За допомогою рестриктаз і лігаз отримують перебудовані (химерні молекули) ДНК. Їх ще називають рекомбінантними молекулами ДНК, які отримані внаслідок поєднання *in vitro*, і ніколи не існуючих разом у природі фрагментів ДНК (наприклад, ДНК бактерії і рослини).

Можна вважати, що клінічна біотехнологія зародилася з початком промислового виробництва пеніциліна у 40-х рр. і його використання в терапії. Застосування цього першого природного пеніциліна не тільки вплинуло на зниження захворювання і смертності більше, ніж будь-який інший препарат, але і поставило низку нових проблем, які вдалось розв'язати знову-таки ж з допомогою біотехнології. По-перше, успішне застосування пеніциліна викликало велику потребу у цьому лікарському препараті, і для її задоволення потрібно було різко підвищити вихід пеніциліна при його виробництві.

По-друге, перший пеніцилін (бензилпеніцилін) – діяв головним чином на грампозитивні бактерії (наприклад, *Streptococci* і *Staphylococci*), а потрібно було отримати антибіотики з більш широким спектром дії і активності, які діяли і на грам негативні бактерії типу *E. coli* і *Pseudomonas*. По-третє, оскільки антибіотики викликали алергічні реакції (найчастіше незначні, на кшталт висипів, але інколи і важкі – анафілаксії). Тому необхідно було мати цілий набір ефективних антибактеріальних засобів, із яких можна було б вибрати такий, який не викликав би у хворого алергію. Нарешті, багато бактерій стають стійкими до антибіотиків.

Збільшити вихід пеніциліна у його виробництві вдалось завдяки послідовному використанню серії мутантів вихідного штама *Penicillium*

chrysogenum (отриманих у результаті впливу УФ і рентгенівського опромінення, азотистого іприта і внаслідок спонтанного мутагенеза), а також зміни умов вирощування.

Процес біосинтеза одного антибіотика може складатися з 10-30 ферментативних реакцій, так що клонування всіх генів його біосинтеза – завдання не із легких. Наприклад, підхід до виділення повного набору таких генів заснований на трансформації одного або декількох мутантних штамів. Не здатних синтезувати даний антибіотик, банком клонів, створених з хромосомної ДНК штама дикого типу. Після введення банку клонів у мутантні клітини здійснюють відбір трансформантов, здатних синтезувати антибіотик. Потім виділяють плазмідну ДНК клона, який містить функціональний експресуючий ген антибіотика (тобто ген, відновлюючий втрачену мутантним штамом функцію), і використовують її в якості зонда для скринінга іншого банку клонів хромосомної ДНК штама дикого типу, із якого відбирають клони, які містять нуклеотидні послідовності, які перекриваються з послідовністю зонда. Таким чином ідентифікують , а потім клонують елементи ДНК, які примикають до комплементуючої послідовності, і відтворюють повний кластер генів біосинтезу антибіотика. Ця процедура відноситься до випадку, коли ці гени згруповані в одному сайті хромосомної ДНК. Якщо ж гени біосинтезу розкидані у вигляді невеликих кластерів по різних сайтах, то потрібно мати не менш ніж по одному мутанту на кластер, щоб отримати клони ДНК, за допомогою яких можна ідентифікувати інші гени кластерів.

До появи технології рекомбінантних ДНК більшість лікарських препаратів на основі білків людини вдавалось отримувати лише у невеликих кількостях, їх виробництво було занадто дорогим, а механізм біологічної дії був недостатньо вивчений. За допомогою нової технології отримують весь спектр таких препаратів у кількості, достатньої як для їхнього ефективного тестування, так і для застосування у клініці.

На сьогодні клоновано більш як 400 генів (в основному у вигляді кДНК) різних білків людини, які можуть стати лікарськими препаратами. Більшість цих генів вже експресовані у клітинах-хазяїв, і зараз їх продукти застосовують для лікування різних захворювань людини.

Біотехнології внесла в наше життя надію на зцілення багатьох людських недуг. Так, з допомогою методик біотехнологій вдається лікувати спадкове захворювання - фенілкетонурію, пов'язане з відсутністю ферменту фенілаланінгідроксилази. При цьому накопичуються проміжні токсичні продукти обміну й у дитини спостерігається затримка розумового розвитку.

З'ясувалось, що якщо з раціону дітей виключити амінокислоту фенілаланін, то обмінні процеси приходять у норму й з розумовою відсталістю можна успішно боротися.

Також вдається лікувати і таку спадкову хворобу як галактоземія. Галактоземія – порушення вуглеводного обміну, за якого порушується процес перетворення галактози (молочного цукру) на глюкозу.

Якщо відразу після народження діагностувати цю хворобу й виключити з раціону харчування молоко, можна повністю попередити важкі клінічні прояви.

Найбільш частим летальним спадковим захворюванням серед європеїдів є муковісцидоз. У США виявлено 30000 випадків цього захворювання, у Канаді – 23000. Пацієнти з муковісцидозом часто страждають інфекційними захворюваннями, які вражають легені. Лікування рецидивуючих інфекцій антибіотиками і кінці кінців приводить до появи резистентних штамів патогенних бактерій. Бактерії і продукти їх лізису викликають накопичення у легенях в'язкого слизу, яке утруднює дихання. Одним із компонентів слизу є високомолекулярна ДНК, яка вивільняється із бактеріальних при лізисі. Вчені із біотехнологічної компанії Genentech (США) виділили і експресували ген ДНКазу – фермента, який розщеплює високомолекулярну ДНК, в'язкість слизу знижується, що полегшує дихання. Хоча ці міри і не виліковують муковісцидоз, вони полегшують стан хворого.

VI. Підведення підсумків уроку-семінару

Учитель підбиває підсумки діяльності учнів на уроці, пропонує їм відповідати на запитання:

- Що нового ви відкрили для себе на сьогоднішньому уроці?
- Яку цінність мав для вас урок?
- Для чого вам знадобляться знання, отримані на уроці?

VII. Повідомлення домашнього завдання

Скласти схему родоводу своєї родини.

Урок №30

Тема: Медико-генетичне консультування. Завдання медико-генетичного консультування. Генетичні вади.

Мета: узагальнити і поглибити знання з природи різноманіття спадкових хвороб; розвивати вміння аргументовано доводити власну думку, володіти собою та аудиторією; виховувати свідоме ставлення до навчання, інтерес до знань з медичної генетики, розширення світогляду.

Наочність та обладнання: репродукції картин, тексти наукових статей.

Хід уроку

I. Організаційна хвилинка

Вступне слово вчителя.

Добрий день. Я вітаю Вас з ще одним чудовим днем. Я хочу, щоб цей день зробив чудовим ваш і мій настрій для продуктивної роботи.

Любі друзі! Для збереження енергії спілкуйтеся з людьми, які посміхаються до вас, слухають вас і створюють вам прекрасний настрій.

Тому не забувайте цю пораду впродовж уроку, посміхайтесь і створюйте прекрасний настрій.

II. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Коли починається життя? А й справді, коли? У хвилини народження? З першим ворухінням дитини, яке відчуває вагітна жінка? У мить зачаття?

Життя людини починається з тієї миті, коли в материнському організмі зливаються дві статеві клітини: жіноча – яйцеклітина й чоловіча – сперматозоїд. І тоді в ядрі новоутвореної клітини – зиготи – зустрічаються 23 хромосоми батька і 23 хромосоми матері.

Коли хромосоми батька та матері з'єднуються, вони формують абсолютно унікальну людську істоту, якої ніколи не існувало в історії людства і яка ніколи не існуватиме знову. У них записана спадкова інформація про всі ознаки нової людини (стать, група крові, колір очей, колір волосся, зріст, розмір ноги, навіть будова всіх білків організму), які віднині будуть керувати індивідуальним розвитком її організму.

Якщо цю спадкову інформацію порушено, нормальний розвиток зародка неможливий – з'являються різні вроджені захворювання та вади розвитку.

Уроджені дитячі аномалії виникають унаслідок дії спадкових, генетичних факторів. Етіологічним чинником спадкових хвороб є патологічна спадковість, отримана через статеві клітини батьків. Класифікація спадкової патології ґрунтується на кількості та величині ураження спадкових носіїв (хромосом), утворення мутацій у хромосомах, залучення у процес генів та ін. Народження дитини з аномаліями є великим горем для родини, до того ж у батьків виникає багато складних проблем.

Що таке аномалії розвитку й вроджені вади розвитку? Що їх спричиняє? Чи можливо і яким чином запобігти народженню хворої дитини? Сьогодні на нашому уроці ми ознайомимося з такими аномаліями і навчимося, наскільки це можливо, попереджувати це страшне лихо.

Отже, темою нашого заняття є «Медико-генетичне консультування. Завдання медико-генетичного консультування. Генетичні вади»

III. Вивчення нового матеріалу

Розповідь

Генетичні вади людини вивчає наука тератологія (від грец. *teras, teratos* – потвора, потворність; *logos* – наука), яка містить елементи ембріології, генетики, клінічної медицини.

Вади – порушення внутрішньоутробного розвитку, відхилення від нормальної будови організму. Найлегші порушення називають аномаліями, а найтяжчі, що супроводжуються формуванням певного зовнішнього вигляду, – потворністю.

Набуті аномалії можуть бути спричинені різними факторами. Під час пологів для майбутнього розвитку дитини небезпечними є механічні ушкодження плода, пов'язані з його неправильним положенням під час затяжних пологів. До тяжких наслідків можуть призвести і родова асфікція (зупинка дихання у новонародженої дитини), яка у свою чергу, може спричинити розлад кровообігу, крововиливи у мозку.

У перші роки життя дитини набуті аномалії розвитку можуть бути викликані такими інфекційними хворобами: енцефалітом (запаленням мозку), менінгітом (запаленням оболонок мозку), менінгоенцефалітом, поліомієлітом,

грипом, кором, скарлатиною, дифтерією, різними травмами, інтоксикацією тощо.

На кожна тисячу дітей припадає 10 народжених з вадами розвитку.

Вади розвитку зумовлені або порушенням генетичного апарату клітини (мутаціями), або порушеннями реалізації генетичної інформації під час ембріонального розвитку зародка під впливом шкідливих чинників середовища, або поєднанням генетичних факторів і негативного впливу зовнішнього середовища.

Вроджені вади розвитку призводять до різних наслідків. При одних, народження і подальший розвиток дитини можливий, але з різними аномаліями, а за наявності інших – відхилення від норми настільки тяжкі, що зародок гине і вагітність переривається або закінчується самовільним викиднем.

Згідно з дослідженнями вчених (Hertig, Rock, 1949), 13 із 34 зародків у віці від 1 до 17 діб мали ті чи інші аномалії. Майже 90% плодів, абортіваних до місячного віку, були аномальними (Mikamo, 1970; Miller, Poland, 1970). Близько 20% вагітностей закінчується самовільним викиднем. У період, коли плід перебуває в утробі матері, дефекти розвитку легень, кінцівок або рота не є загрозою для виживання і народження дитини, адже в цей час її розвиток не залежить від цих органів. Проте ці дефекти можуть серйозно загрожувати життю дитини після її народження. Приблизно 5% новонароджених мають виражену вродливість, яка може бути безпечною для життя або ж становить тяжкі відхилення від норми (McKeown, 1976). У структурі захворюваності, інвалідності та смертності дітей раннього віку вроджена (не зумовлена спадковістю) і спадкова патологія посідають одне з провідних місць. За даними медичних досліджень 20% причин смертності дітей становлять вроджені аномалії розвитку.

Отже, здавна і на сучасному етапі існування, людство хвилювало питання: як уникнути в майбутньому спадкових хвороб і пов'язаних з ними проблем? Відомо, що травми, інфекційні та інші хвороби супроводжують людину протягом її еволюції. А що відомо про спадкові хвороби? Можливо вони з'явилися лише у наш час як негативний наслідок науково-технічного прогресу?

Щоб відповісти на ці питання ми на деякий час станемо дослідниками лабораторій (палеонтологічна, медична, фармацевтична, медико-генетична).

Робота в групах

Завдання: користуючись текстом наукових статей, підготуйте виступи.

1. Лабораторія палеонтології.

Учитель. Палеонтологічні дослідження свідчать, що спадкові хвороби існували завжди. І це можна підтвердити багатьма фактами. Надаємо слово експерту.

Експерт. Так, вивчення скелетів людини з палеонтологічних розкопок свідчать про наявність у багатьох випадках вроджених змін кісток. Відомий

історичний факт мав місце у 1914 році під час реставрації собору в Англії. У склепі було знайдено рештки першого герцога Джона Табольта, які пролежали 500 років. Роботами керував нащадок герцога. Сумніву, що це був саме Табольт, і бути не могло, оскільки у скелета були зрслі фаланги пальців на тій самій руці, що і в його нащадка. Це сталося внаслідок наявності домінантного гена, прояв якого в медицині називають симфалангією. Отакою є сила спадковості.

Учитель. Однією з чудових властивостей спадковості є її консервативність, тобто збереження спадкових особливостей протягом багатьох поколінь. Так, подібність предків та їх нащадків може зберігатися протягом тисячоліть. Слово експерту лабораторії мистецтвознавства.

2. Лабораторія мистецтвознавців.

Експерт. Багато доказів ми знаходимо на світових шедеврах мистецтва. Так, у Каїрському музеї знаходиться скульптура, яка зроблена 2500 років до н.е.: у зображеного чоловіка короткі кінцівки (хондродистрофія).

Погляньте на портрет французького художника-імпресіоніста А. Тулуз-Лотрека. На портреті – карлик з короткими ногами і руками та сумним обличчям. У нього проникливий погляд людини, яку природа наділила фізичною вадою. Діагноз хвороби безсумнівний – ахондроплазія.

На картині «Портрет сина» М. Врубель зобразив дитину, яка народилася із «заячою губою».

Дослідження вченими наукової літератури та живопису минулих століть дозволило встановити факт, що деякі спадкові ознаки людини виявляються тривалий час. Наприклад, потворна нижня щелепа, що видається вперед, відвисла нижня губа, напіввідкритий рот, - характерні риси Габсбургів, що мають як чоловіки, так і жінки австрійського імператорського дому; особливої форми ніс Бурбонів зберігається у герцога Пемурського незважаючи на те, що в його жилах тече лише 1/128 частина «крові» Генріха IV (Бурбона).

6. Лабораторія медиків-генетиків.

Експерт. Розглянемо ситуацію. Батько – хворіє на гемофілію, а мати здорова. Син – гемофілік. Чи можна сказати, що син успадкував гемофілію від батька? Визначте ймовірність народження хворої дитини.

Гемофілія – знижена здатність до згортання крові успадковується як рецесивна ознака, зчеплена зі статтю. Ген гемофілії локалізований у Х-хромосомі.

H – ген нормального згортання крові

h – ген гемофілії

P	$X_H X_h$	x	$X_h Y$		
Гамети	X_H	X_h	x	X_h	Y
F ₁	$X_H X_h$	$X_H Y$	$X_h X_h$	$X_h Y$	

У такому випадку можна очікувати народження одного сина здорового і сина гемофіліка, однієї доньки здорової, вона є носієм гемофілії і одну доньку хвору.

Хворий син на гемофілію успадкує цю ознаку від матері через X-хромосому тому, що хлопчики одну Y-хромосому успадковують від батька.

Висновок. Ймовірність народження хворої дитини – 50%.

Розглянемо другу ситуацію.

Від батьків, що мають по фенотипу нормальний зір народилося декілька дітей з нормальним зором і один хлопчик – дальтонік. Чим це пояснити? Які генотипи батьків і дітей?

Дальтонізм – нездатність розрізняти деякі кольори, зумовлений рецесивним геном, що знаходиться в X-хромосомі та відсутній в Y – хромосомі. Тож чоловік, який має рецесивний ген, хворий на дальтонізм.

У жінок це порушення з'являється у особин, гомозиготних за даним алелем.

A – ген нормального зору

a – ген дальтонізму

P	$X_A X_a$	x	$X_A Y$		
Гамети	X_A	X_a	X_A	Y	
F ₁	$X_A X_A$	$X_A Y$	$X_A X_a$	$X_a Y$	

7. Лабораторія фармації.

Експерт. Серед тератогенів значну частку становлять деякі лікарські препарати і хімічні сполуки, що трапляються у природі. Зокрема, хінін, алкоголь та наркотичні речовини (марихуана, опіати тощо), які добувають із рослин, можуть бути причиною вроджених вад розвитку. Так, хінін може спричинити вроджену глухоту. Алкоголь, викликаючи хімічний індукований тератогенез, зумовлює виникнення кожної десятої ембріональної патології. У разі вживання вагітною алкоголю в кількості, більшій за 50-85 г на добу, може бути відставання в розумовому і фізичному розвитку дитини. Із десяти розумово неповноцінних дітей п'ятеро народжуються від батьків-алкоголіків. Тератогенний ефект етанолу призводить до затримки росту й недоумкуватості, незвичного характеру обличчя з типовими короткими очними щілинами і гіпоплазією верхньої щелепи, в аномаліях положення і функцій суглобів, вадах розвитку серця, гідроцефалії, ацефалії, мікроцефалії і розумової неповноцінності. Вважають, що останні три ознаки є наслідком сповільненого росту головного мозку.

У вагітних жінок, що страждають на залежність від героїну (опіати), відзначається висока частота акушерських ускладнень, таких, як передчасний розрив плідних оболонок, затримка росту плоду, сідничне передлежання. Протягом перших днів у дітей, яких вони народили, відзначається висока смертність, особливо, якщо матері приховують свою залежність і тим самим перешкоджають ранній діагностиці синдрому лікарняної абстиненції у

новонароджених. Крім того, існує ризик народження дітей з низькою масою тіла, зумовлений недоношеністю або затримкою утробного росту.

До 1961 року було дуже мало відомостей про появу вроджених аномалій розвитку, викликаних лікарськими препаратами. Проте два дослідники незалежно один від одного (McBride, 1961; Lenz, 1962) зібрали дані, які свідчать про те, що досить слабкий транквілізатор талідомід індукує появу у великій кількості синдрому вроджених вад, які перед тим траплялись досить рідко. Цей засіб, який тисячі людей уживали як снодійне, в Західній Європі у 50-х рр. минулого століття випускала одна з великих західнонімецьких фармацевтичних фірм. Найбільш явною аномалією у дітей, народжених від жінок, що вживали талідомід, була фокомелія – стан, за якого довгі кістки кінцівок або нерозвинені (амелія), або дуже різко редуковані (меромелія). У результаті такі діти мали кінцівки, які нагадували плавці тюленя.

До інших аномалій, спричинених уживанням талідоміду, належать різні вади розвитку серця, відсутність вушних раковин, деформований кишечник. За даними досліджень, аномалії розвитку були виявлені у понад 7000 дітей, що народилися у жінок, які вживали цей препарат.

У 80-х роках минулого століття вчені виявили новий тератоген – 13-цис-ретиноеву кислоту (РК). Ретиноеві кислоти є аналогами вітаміну А і можуть імітувати вплив вітаміну на диференціацію епітелію, проте вони менш токсичні, ніж високі дози самого вітаміну А. Ці аналоги стали доступні для споживання 1982 року у вигляді препарату «аккутан». Фармацевти попереджали, що його не слід уживати вагітним жінкам. Леммер із групою дослідників (1985) вивчив групу жінок, які з необачності користувалися цим препаратом і вирішили зберегти вагітність. Із 59 дітей 26 народилися без помітних дефектів, 12 були спонтанно абортвані і 21 дитина народилася з вираженими аномаліями. Ці діти мали характерний набір фізичних вад: відсутність вух або їх дефекти, відсутність або зменшення щелеп, розщеплене піднебіння, аномальну артеріальну дугу, неповноцінний тимус і вади ЦНС.

Тератогенну дію має також препарат хлоридин, який використовується для лікування і профілактики малярії, токсоплазмозу і деяких інших протозойних хвороб. Він може спричинити утворення мозкових гриж, мікроцефалію і аномалії будови кінцівок. Антибіотик актиноміцин Д, не викликаючи токсичної дії на організм матері, порушує процес формування органів (органогенез) і тканин (гістогенез) ектодермального походження, особливо очей і мозку.

У наш час відомо близько 5000 штучних хімічних речовин, які застосовують на практиці, і приблизно від 2000 до 5000 нових з'являються кожного року. Проблема оцінки тератогенного ефекту цих препаратів надзвичайно важлива. Поки що немає єдиної думки про те, як потрібно випробовувати ці речовини на тератогенність, проте очевидно, що означена проблема є не тільки медичною, але й етичною. Оскільки людство виробляє щоразу більше штучних речовин для споживання і лікування, агресивно

втручається в довкілля, потрібно подбати про усунення ризику для здоров'я і життя як дорослих людей, так і дітей.

8. Лабораторія «ДНК-технології».

Експерт. Біотехнологія - це наука, яка за короткий період свого існування не тільки досягла успіхів, але й продемонструвала необмежені можливості використання організмів і біологічних процесів у різноманітних галузях сільського виробництва, біології і медицини. Так, на цей час, з допомогою методик біотехнологій вдається лікувати спадкове захворювання – фенілкетонурію, пов'язане з відсутністю ферменту фенілаланінгідроксилази. При цьому накопичуються проміжні токсичні продукти обміну й у дитини спостерігається затримка розумового розвитку.

З'ясувалось, що якщо з раціону дітей виключити амінокислоту фенілаланін (тобто практично всі природні білки), то обмінні процеси приходять у норму й з розумовою відсталістю можна успішно боротися.

Також медична генетика навчилася боротися з таким спадковим захворюванням як галактоземією – хворобою порушення вуглеводного обміну, за якого порушується процес ферментативного перетворення галактози (молочного цукру) на глюкозу.

Якщо відразу після народження діагностувати цю хворобу й виключити з раціону харчування молоко, можна повністю попередити важкі клінічні прояви.

Таким чином, біотехнології в такій галузі як генетика людини допомогли в лікуванні вищезначених генних хвороб.

Але найбільш суперечливим питанням у галузі біотехнологій залишається клонування людини. Репродуктивне клонування може дати надію безплідним парам мати рідну дитину. Реальна й найбільш близька можливість використовувати успіхи клонування – це вирощування клітин, тканин і органів людини для потреб трансплантації. Можна застосовувати ці тканини для лікування цукрового діабету, цирозу печінки, хвороби Паркінсона.

Таким чином, втручання біотехнології у клітинну інженерію несе користь людству.

IV. Закріплення матеріалу, вивченого на уроці

Лабораторія медико-генетичного консультування

Учитель. Якщо в родині повторюються випадки важких спадкових захворювань, хворі чи здорові рідні, помічаючи сімейний характер хвороби, звертаються до лікаря із запитаннями про прогноз їхніх дітей.

Питання зазвичай ставляться так: чи можна створювати сім'ю? Розглянемо приклади звернень до медико-генетичної консультації і спробуємо розібратись у ситуаціях.

Ситуація №1. Здорова жінка, брат якої гемофілік, одружилася із здоровим чоловіком. При діагностиці хвороби брата встановлена гемофілія, яка успадковується як зчеплена зі статтю рецесивна ознака, що підтверджено при аналізі родоводу.

Визначте ймовірність того, що перша дитина буде гемофіліком.

Відповідь експерта.

H – ген нормального зсідання крові.

h – ген гемофілії.

Якщо брат гемофілік, то він X_h - хромосому успадкував від матері, отже мати мала генотип $X_H X_h$, а батько був здоровим $X_H Y$.

P	$X_H X_h$	x	$X_H Y$		
Гамети	X_H	X_h	X_H	Y	
F ₁	$X_H X_H$	$X_H Y$	$X_H X_h$	$X_h Y$	

Донька здорова Син здоровий Донька здорова Син гемофілік

Якщо донька з генотипом $X_H X_h$ вступить у шлюб із чоловіком $X_H Y$

P	$X_H X_h$	x	$X_H Y$		
Гамети	X_H	X_h	X_H	Y	
F ₁	$X_H X_H$	$X_H Y$	$X_H X_h$	$X_h Y$	

Ймовірність того, що дитина в цій сім'ї може народитися гемофіліком 25%.

Таким чином, гемофілія – це захворювання, на яке хворіють чоловіки, а носіями є жінки. Завдяки добре відомому родоводу (представників царюючих домів Європи) вдалось простежити спадкування гена гемофілії від англійської королеви Вікторії.

Ситуація №2.

До медико-генетичної консультації звернулась сім'я, де двоє батьків гетерозиготні. Їх цікавить ймовірність народження шестипалої дитини.

Відповідь експерта.

У людини шестипалість домінує над нормальною будовою кисті.

A – ген шестипалості

a – ген нормальної кисті.

P	Aa	x	Aa		
Гамети	A	a	A	a	
F ₁	AA	Aa	Aa	aa	

Відповідь: Ймовірність народження шестипалої дитини – 75%.

До речі, багатопалість, коли у людини на руках і ногах може бути від шести до дев'яти пальців, зустрічається у представників негроїдної раси майже в десять разів частіше, ніж в європеоїдів.

Учитель. Ознайомимось з вами з генетичними вадами.

Серед усіх захворювань людства перше місце посідають спадкові хвороби і хвороби зі спадковою схильністю. Якщо у 50-ті роки було відомо лише близько кількох сотень спадкових хвороб, то останнім часом їх налічується приблизно п'ять тисяч, до того ж їх кількість зростає з кожним роком. Сьогодні відомо, що будь-яке захворювання певною мірою залежить від спадкових особливостей організму, які також зумовлюють ступінь тяжкості хвороби та її прогнозування.

В екологічно несприятливих регіонах України шкідливі умови спричиняють появу нових мутацій. Установлено корелятивний зв'язок між окремими видами промислового виробництва й частотою природжених аномалій розвитку. Генетичний тягар людства загрозливо високий. Кожна людина планети Земля – носій 10-15 потенційно порушених генів.

На жаль, науці невідомі способи лікування спадкових хвороб, але не можна бездіяльно спостерігати за цим явищем. Як, користуючись сучасними надбаннями науки, зменшити ризик захворювання? Що порадити молодим сім'ям, які планують мати здорових дітей?

У світі вже понад 50 років функціонують медико-генетичні консультації, завданням яких є попередження вад розвитку нащадків. Кому ж у першу чергу треба до них звертатися?

- родинам, де вже є дитина зі спадковою патологією, а батьки вирішили мати другу дитину;

- якщо один із батьків хворий;
- якщо спадковість обтяжена (в роду є хтось хворий);
- особам з районів екологічного лиха;
- якщо вік матері понад 35 років, а чоловіка – понад 40;

- родинам, які мають дітей з відставанням у розумовому та фізичному розвитку;

- у разі безплідного шлюбу (більше трьох років немає дітей);
- у випадках усиновлення.

Ситуація №3. Жінка хоче народити здорову дитину. Але її чоловік зловживає алкоголем, вона зовсім не п'є. Чи може вплинути на народження їхньої дитини алкоголізм чоловіка?

Відповідь експерта.

Алкоголь є дуже сильним тератогеном. Він уражає, в першу чергу, хромосоми статевих клітин батьків, і вже тільки це визначає народження неповноцінної дитини. Він легко потрапляє з крові матері до клітин плода, змінюючи процеси реалізації спадкової інформації (біосинтез білка). Алкоголь також уражає і клітини плода, порушує обмін речовин і діяльність нервової, ендокринної та інших систем організму матері та зародка.

У жінок, які зловживають алкоголем, часто порушується процес овуляції – дозрівання і вихід яйцеклітини. Отже, така жінка або може не народити взагалі, або її вагітність майже завжди ускладнена, часто бувають викидні, передчасні пологи. Діти в результаті з'являються на світ з комплексом специфічних вад (алкогольний синдром): низька маса тіла, вади черепа й обличчя, розвитку кінцівок і внутрішніх органів, мікроцефалія, мікрофтальмія, низький лоб, сплюснення потилиці, маленький сідлоподібний ніс, вуха розташовані низько, великий рот, вовча паща, неправильне закладання зубів, надмірний волосяний покрив, особливо на лобі, вади розвитку статевих органів.

Ситуація №4. Під час епідемії грипу виникає загроза ураження плоду вагітних жінок. Як інфекція може вплинути на майбутню дитину?

Відповідь експерта.

До біологічних тератогенів належать збудники деяких хвороб. Серед них найнебезпечніший вірус краснухи, який легко проникає крізь плацентарний бар'єр, розмножується в клітинах зародка й призводить до тяжких аномалій розвитку. Характерно, що зародок значно вразливіший до вірусу, ніж організм матері. Хвороба матері може протікати без видимих клінічних проявів, а у плода з'являються різні порушення, особливо, якщо мати хворіла в перші два місяці вагітності.

Так, учений Грег (1941) документально підтвердив, що жінок, які перехворіли на краснуху (німецький кір) у першій третині вагітності, в одному із шести випадків народжувалися діти з катарактою, хворобами серця і глухотою. Це були перші наукові дані про те, що мати не повністю захищає плід від впливу зовнішнього середовища. Що раніше вірус краснухи вражає вагітну жінку, то більший ризик, що постраждає зародок.

Аномалії найчастіше з'являються в критичні періоди онтогенезу, тобто коли організм має найменшу резистентність (найбільш вразливий покрив, особливо на лобі, вади розвитку статевих органів тощо). Очевидно, що перші п'ять тижнів є критичним, бо в цей час формуються серце, органи зору і слуху. Цитомегаловірус і вірус простого герпесу також є тератогенними. Інфікування раннього зародка цитомегаловірусом майже завжди є фатальним, а зараження пізніших зародків може призвести до сліпоти, глухоти, церебрального паралічу і затримки розумового розвитку.

Сильні тератогенні властивості мають віруси грипу (типу А), хвороба Боткіна, збудники токсоплазмозу, малярії. Тому жінкам, які перенесли ці захворювання в період вагітності, особливо в першому триместрі, майже завжди радять переривати вагітність. Слід також пам'ятати, що тератогени посилюють ефект мутантних генів. Більшість вроджених вад зумовлюється сукупною дією генетичних факторів і шкідливих чинників зовнішнього середовища.

Інфекційні агенти впливають безпосередньо на плід і можуть призвести до його загибелі, затримки внутрішньоутробного розвитку (ВВР), до відставання в розумовому розвитку, глухоти, сліпоти, вад серця, мікроцефалії, інколи до гідроцефалії, аномалії зубів тощо.

Ситуація №5. Під час вагітності жінка зламала руку і змушена була пройти рентгенівське обстеження. Чи вплине цей чинник на зародок плода?

Відповідь експерта.

Фізичні чинники, що можуть бути причиною аномалій, - це висока температура тіла в матері, гравітаційні перевантаження, вібрації, гіпоксія. Наприклад, лікарі Перу помітили, що в людей, які живуть на висоті 3000 м над рівнем моря, вади судинної системи зустрічаються майже в 4 рази частіше, ніж у мешканців рівнин. Відомо також, що у гірських місцевостях на висоті 3500-4200 м пролягає межа, вище від якої неможливе розмноження ссавців. Якщо тварин з рівнини поселити на цій висоті, то вони не будуть розмножуватися.

Серед фізичних факторів, здатних спричинювати аномалії, на перше місце необхідно віднести рентгенівські промені, а також γ -, α -, β -випромінювання. Воно з'являється під розпаду радіоактивних ізотопів та з інших джерел. Найчутливішим до іонізуючої радіації є ядерний апарат клітини. Таким чином, під час випромінювання, в першу чергу, уражуються ті клітини, які інтенсивно розмножуються. Оскільки клітини зародка розмножуються дуже швидко й їх маса збільшується в процесі розвитку в кілька разів, вони сильніше відчують на собі дію іонізуючої радіації. Отже, на ранніх стадіях розвитку зародок дуже чутливий до іонізуючої радіації, тому в цей період необхідно уникати навіть невеликих доз – протипоказані рентгенівські обстеження та застосування з діагностичною метою радіоактивних ізотопів.

Опромінювання вагітних під час діагностичного обстеження може спричинити мікроцефалію, затримання росту й розвитку. Терапевтичне застосування радіоактивних препаратів під час вагітності протипоказано, оскільки вони патогенно діють на плід і руйнують щитоподібну залозу.

На пізніших етапах розвитку зародок менше зазнає впливу іонізуючої радіації. Іонізуюча радіація передусім уражає нервові клітини мозку плода, зачатки статевих залоз і залоз внутрішньої секреції. Але радіація у кінці вагітності не призводить до анатомічних вад розвитку. Отже, внаслідок опромінювання в пізні терміни вагітності діти можуть народитися з функціональними порушеннями нервової системи, статевих залоз і залоз внутрішньої секреції. Великі дози іонізуючої радіації спричинюють тератогенні аномалії, тоді як менші дози порушують структуру ДНК хромосом статевих клітин, тобто призводять до мутацій, які потім можуть виявитися в наступних поколіннях.

Іонізуюче випромінювання – це гамма-промені, рентгенівські промені, нейтрони, протони, які мають високу проникність у тканини й характеризуються високою біологічною активністю, а також проявляють сильну тератогенну дію на тканини. Особливо чутливими до неї є лімфоїдні та кровотворні тканини, імунна система людини та хромосоми їхніх ядер.

Учитель. Ми розглянули з вами на уроці незначну кількість проблем, які стосуються спадкових хвороб. Звичайно їх існує значно більше у нашому житті. Треба погодитись з тим, що медико-генетичні консультації не можуть вилікувати генетичні відхилення. Разом з тим, висококваліфіковані фахівці, медики допоможуть тим родинам, які звертаються за допомогою, зменшити ризик появи генетичних вад, психологічно розрадити та заспокоїти.

V. Перевірка домашнього завдання.

Для більш достовірного і повного аналізу проблем, з якими родини звертаються до медико-генетичних консультацій, бажано мати свій родовід.

Вашим домашнім завданням було скласти родовід своєї родини. Звичайно, спадкові хвороби за ним ми не прослідкуємо, але принаймні, зможемо прослідкувати тривалість життя у ваших родинах і спрогнозувати майбутнє (учні аналізують свої родоводи, акцентуючи увагу на довгожителю).

VI. Підведення підсумків уроку.

На завершення уроку хочу подякувати вам за складання своїх родинних дерев і побажати, щоб чуття єдиної родини супроводжувало вас все життя, щоб ви зберегли пам'ять про людей, гени яких стали і вашими генами. Ви занурилися у свої першоджерела і ще раз мали нагоду відчутти, що несете відповідальність за своїх батьків, за себе і своїх нащадків.

Завжди пам'ятайте, що ви – єдині на Землі, неповторні і є найціннішим скарбом для своїх батьків.

Урок №31

Тема: Пренатальна діагностика спадкової патології. Скринінг-програми для новонароджених

Мета:

- Ознайомити учнів із сучасними методами пренатальної діагностики спадкових патологій та основними критеріями проведення пренатальної діагностики;
- розвивати вміння працювати з додатковим матеріалом, з Інтернет-ресурсами;
- виховувати бережливе ставлення до власного здоров'я.

Наочність та обладнання: мультимедійна презентація, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Хід уроку

I. Актуалізація опорних знань і чуттєвого досвіду

Бесіда

- *Що таке вроджені вади внутрішньоутробного розвитку плода?*
- *Що спричинює появу аномалій у плода?*
- *Яким чином можливо запобігти народженню дитини з певними вадами розвитку?*
- *Які спадкові генні хвороби вдається лікувати за допомогою «ДНК-технологій»?*

II. Мотивація навчальної діяльності учнів, повідомлення теми й завдань уроку

Робота з інформаційними джерелами

Учитель роздає учням індивідуальні інформаційні картки (вибрана з Інтернету інформація, що стосується теми уроку). Учні пропонується ознайомитися з інформацією та озвучити можливу тему уроку.

III. Вивчення нового матеріалу

Лекція-презентація

План

1. Пренатальна (допологова) діагностика природжених і спадкових хвороб як комплексна галузь медицини, її завдання та значення у медико-генетичному консультуванні.
2. Показання для пренатальної діагностики.
3. Сучасні методи пренатальної діагностики спадкової патології:
 - а) ультразвукова діагностика;

- б) оперативна техніка (хоріобіопсія, амніо- і кордоцентез, біопсія м'язів і шкіри плоду);
 - в) лабораторні методи (цитогенетичні, біохімічні, молекулярно-генетичні).
4. Скринінг – програми для новонароджених.

Основою психічного, соматичного і репродуктивного здоров'я визнано геномне здоров'я, а майбутнє медицини - це рідкісні спадкові захворювання та зміна патогенетичного їх лікування з урахуванням механізмів розвитку хвороби на етіологічне - генними конструкціями, нуклеїновими кислотами тощо. В Україні збільшується кількість дітей з генетичними порушеннями та вродженими вадами розвитку (ВВР). Частота даної патології сягає 3-5% від загальної кількості новонароджених. Ще у 15% дітей вади розвитку виявляються протягом перших 5-10 років життя. Генетичні хвороби та грубі аномалії розвитку плода обумовлюють до 60% мимовільних викиднів у першому триместрі вагітності. Спадкова патологія з людиною залишається на все життя. Зазначимо, що переважна частина спадкової і вродженої патології має летальний характер. Крім цього, 2% усіх живих новонароджених мають вроджені вади розвитку, які потребують хірургічного або косметологічного виправлення.

До вроджених дефектів та генетичних порушень призводить сукупність негативних зовнішніх умов (вплив тератогенних факторів), а також хромосомні та генетичні порушення (спадкова патологія).

Один із сучасних напрямів медицини й ефективний резерв для зниження перинатальної захворюваності, смертності та інвалідності - це пренатальна діагностика вроджених вад розвитку і спадкової патології.

Саме своєчасна діагностика та профілактика патологій розвитку плода у пренатальний період є однією із актуальних проблем акушерства та гінекології. Розробка ефективних експрес діагностичних програм визначення потенціалу розвитку ембріона, плода та новонародженого має перспективу на впровадження у клінічну практику медицини.

1. Пренатальна діагностика

Пренатальна діагностика - це вторинна профілактика вроджених вад розвитку у дітей. Водночас неправильно трактувати завдання пренатальної діагностики як розв'язання питання «кому жити, а кому ні». Навпаки, за умови своєчасної пренатальної діагностики, термінової хірургічної допомоги новонародженому, можна запобігти летальності, своєчасно скоригувати вади за допомогою фетальної хірургії та ендоскопії, а також підтримати батьків у правильності обраного ними рішення щодо цього.

Проведення пренатальної діагностики потребує одна з 8-10 родин. У середньому, 10% від загальної кількості дітей з вродженими вадами розвитку та спадковою патологією народжуються від жінок групи високого ризику; інші 90% - від вагітних невизначеного ризику. Тому доцільна пренатальна діагностика у всіх вагітних з використанням скринінгових програм.

Основні завдання пренатальної діагностики:

- визначення прогнозу здоров'я майбутньої дитини;
- інформування майбутніх батьків щодо ступеня ризику народження хворої дитини;
- за наявності високого ступеня ризику спадкової та вродженої патології інформування щодо можливостей подальшого виношування вагітності або прийняття усвідомленого поінформованого рішення вагітної щодо переривання вагітності відповідно до чинного законодавства;
- забезпечення оптимального ведення вагітності та ранньої діагностики внутрішньоутробної патології.

До методів пренатальної діагностики належать: ультразвукове дослідження, сонографія, генетичний амніоцентез, біопсія хоріона і трофобласта, кордоцентез (забір пуповинної крові), дослідження крові вагітної (визначення рівня альфа-фетопротеїну та інших біохімічних маркерів), фетоскопія.

Сучасний пренатальний скринінг неможливий без наявності спеціальної комп'ютерної програми щодо розрахунку ризику, яка враховує багато факторів. У такому разі скринінговим тестом є не окремо взятий показник, а показник сумарного ризику, розрахований на підставі даних, що були вивчені.

Визначення прогнозу народження дитини з вродженою і спадковою патологією у родині, розрахунку вірогідного ризику патології та поінформованій допомозі родині у прийнятті рішення щодо народження дитини надається лікарем-генетиком під час медико-генетичного консультування.

Медико-генетична допомога населенню України надається спеціалістами міжрайонних медико-генетичних кабінетів/консультацій, медико-генетичних центрів планування сім'ї та репродукції людини, обласних медико-генетичних центрів/консультацій, спеціалізованих медико-генетичних центрів, інститутів АМН України.

Медико-генетична служба здійснює свою роботу в тісному контакті з акушерсько-гінекологічною, неонатологічною, педіатричною, терапевтичною та іншими. Під час проведення медико-генетичного консультування лікар-генетик дотримується правил біоетики і деонтології. У медико-генетичні заклади пацієнти звертаються за направленням лікарів різного фаху, лікарів-генетиків, за самозверненням, а також скеровуються спеціалістами після виявлення патології в разі виконання скринінгових програм.

2. Показання до медико-генетичного консультування:

1. Вік вагітної - 35 років і більше. Вік чоловіка - 40 років і більше.
2. Наявність у одного з подружжя хромосомної перебудови або вади розвитку.
3. Наявність у родині попередньої дитини з хромосомною патологією.
4. Наявність у родині захворювань, успадкованих зчеплено зі статтю.
5. Наявність в анамнезі дітей з:
 - спадковими хворобами обміну;
 - вродженою гіперплазією кори наднирників;
 - вродженими вадами розвитку - ізольованими або

множинними;

- розумовою відсталістю;
- мертвонародженням.

6. Наявність вищезазначеної патології серед родичів.

7. Кровнородинний шлюб.

8. Звичне невиношування вагітності невстановленого генезу.

9. Несприятливі впливи у ранні терміни вагітності (захворювання, діагностичні або лікувальні процедури, прийом медикаментів).

10. Ускладнений перебіг вагітності (загроза переривання з раннього терміну, яка не піддається терапії, багатоводдя і маловоддя).

11. Патологія плода, виявлена під час ультразвукового дослідження.

12. Зміна показників скринінгових факторів: альфа-фетопротеїну, ХГЧ, естріолу.

13. Наявність у подружжя шкідливих факторів, пов'язаних із професією.

14. Первинна аменорея, порушення менструального циклу не виявленого генезу.

15. Різні спадкові захворювання, що діагностуються методом зчеплення з ДНК-маркерами.

16. Синдром фрагільної X-хромосоми.

17. Гемоглобінопатії.

18. Дефекти нервової трубки.

19. Безплідні сім'ї.

Помилки та проблеми пренатального скринінгу в Україні:

1. Звернення до жіночої консультації вже після настання вагітності.

2. Відсутність єдиних методичних принципів.

3. Використання реагентів низької якості та тих, які не призначені для пренатального скринінгу (ХГ замість бета-ХГ).

4. Низький рівень ультразвукового оснащення, недостатня кваліфікація лікаря.

5. Відсутність спеціальних комп'ютерних програм, розрахунок ризику рукою.

6. Відсутність можливості проведення інвазивної процедури у скринінг-позитивних пацієнтів.

7. Нерозуміння пацієнтами та лікарями акушерами-гінекологами того, що немає жодної скринінгової програми, яка б гарантувала на 100% відсутність патології у дитини.

3. Сучасні методи пренатальної діагностики спадкової патології

Пренатальна діагностика природжених і спадкових хвороб є комплексною наукою, яка стрімко розвивається і використовує найсучасніші методи дослідження, зокрема: ультразвукову діагностику й оперативну техніку (хоріонбіопсію, амніо- і кордоцентез, біопсію м'язів і шкіри плода), лабораторні методи (цитогенетичні, біохімічні, молекулярно-генетичні).

Дослідження з метою пренатальної діагностики проводять за допомогою непрямих (обстеження вагітної) та прямих (обстеження плода) методів.

До непрямих (просіювальних) методів належать:

- клінічне (акушерсько-гінекологічне) обстеження;
- мікробіологічне дослідження;
- медико-генетичне (клініко-генетичне), генеалогічне, цитогенетичне, молекулярно-генетичне) дослідження;
- лабораторне дослідження:

а) визначення рівнів α -фетопротеїну (ФП), вміст якого змінюється протягом вагітності, а також залежить від екологічних умов. Визначення вмісту α -фетопротеїну проводять у сироватці крові матері та амніотичній рідині в період 16-18 тижнів вагітності. Підвищення рівня α -фетопротеїну може свідчити про вади розвитку нервової трубки, черевної стінки, інших систем. Зниження рівня α -фетопротеїну спостерігається при синдромі Дауна, синдромі Едвардса та смерті плода.

б) вивчення рівня хоріонічного гонадотропіну в сироватці вагітної. Цей метод використовують для діагностики синдрому Дауна. Після I триместру вагітності він має знижуватися. Коли мати виношує плід із синдромом Дауна, концентрація цього гормону залишається незмінною;

в) визначення рівня некон'югованного естріолу в сироватці крові вагітної. При синдромі Дауна рівень його буде значно нижчий.

Прямі методи поділяють на *неінвазивні* та *інвазивні*.

Неінвазивні методи не потребують оперативного втручання. Найчастіше використовують ультразвукове дослідження (УЗД, ехографію, ультрасонографію, електрографію). Метод ґрунтується на пропусканні через черевну порожнину ультразвукових хвиль, які після відбиття від поверхні тканин плода вловлюються і посилюються, що дає змогу отримати зображення обрисів плаценти і органів плода. За допомогою цього методу можна виявити анатомічні дефекти скелета та м'яких тканин голови плода, визначити стать, порушення нормального формування нервової трубки (аненцефалія, гідроцефалія, мікроцефалія, розщеплення хребців), виявити багатоплідність, вади розвитку шлункової і судинної системи та ін. В Україні впроваджено програму обов'язкового УЗД-скринінгу всіх вагітних тричі: у 9-11 тижнів, 16-21 тижнів, після 30 тижнів.

УЗД використовується для виявлення затримки росту ембріона чи плода, починаючи з 6-8 тижнів вагітності. Метод можна застосовувати і як просіюючий, і як уточнюючий. Це дозволяє попередити народження 1-3 дітей (з 1000 новонароджених) із серйозними природженими вадами розвитку, що складає приблизно 30% усіх дітей з такою патологією.

Інвазивні методи

До інвазивних методів пренатальної діагностики належать:

а) дослідження амніотичної рідини (амніоцентез). Оптимальним терміном для амніоцентезу є 16-17 тижнів вагітності. У цей період об'єм амніотичної рідини досягає 200 см³. Для дослідження достатньо одержати 10-20 см³. За допомогою тонкої голки та шприца роблять прокол передньої черевної стінки та матки й аспірують навколоплідні води. Проводять це під ультразвуковим

контролем, щоб не пошкодити плаценту й плід. Із амніотичної рідини виділяють клітини плода, які досліджують або відразу, або культивують протягом 2-4 тижнів для подальших цитогенетичних (молекулярно-генетичних) досліджень. Метод дає змогу встановити стать плода, виявити деякі спадкові хвороби захворювання, що можуть виникнути в дитини в майбутньому і на підставі медико-генетичних показань вирішити питання про переривання вагітності. Встановлення статі плода дає можливість уникнути народження дітей із захворюваннями, зчепленими зі статтю (гемофілія, міопатія Дюшена, агаммаглобулінемія тощо).

Біохімічне дослідження амніотичної рідини дозволяє встановити в плода більшості спадкових захворювань обміну речовин. Прямим показанням до амніоцентезу є наявність у сім'ї хворої дитини.

Амніоцентез становить загрозу здоров'я як матері, так і майбутньої дитини. Під час його проведення можливі прорив плаценти, ураження плода, сенсibiliзація матері резус-антигеном унаслідок проникнення в її кров з резус-негативною кров'ю резус-позитивних антитіл плода. Можлива також індукція викидання внаслідок зміни внутрішньоматкового тиску рідини після її видалення. За даними багатьох авторів, імовірність ускладнень після амніоцентезу становить 1%.

б) *біопсію хоріона* проводять з метою дослідження хромосом та каріотипу клітин плода, без культивування їх у поживних середовищах, у I триместрі вагітності (9-11 тижнів). Роблять це під контролем УЗД. Процедура здійснюється трансабдомінальним або трансцервікальним шляхом. Отримані клітини досліджують для вивчення каріотипу, ДНК, статі плода, ферментів, наявності гемоглобінопатій (серпоподібно-клітинна анемія, β - таласемія).

Рання пренатальна діагностика спадкових хвороб методом біопсії хоріона дає змогу за потреби перервати вагітність шляхом штучного аборту;

в) *фетоскопія* – візуальне дослідження плода за допомогою фетоскопа. Ендоскоп, введений в амніотичну порожнину через передню черевну стінку або заднє склепіння, дає можливість оглянути частини плода, сфотографувати їх, зробити біопсію шкіри плода, взяти в нього кров на аналіз (II-III триместри вагітності).

Метод дає змогу виявити видимі природжені вади розвитку, іхтіоз шкіри, спадкові гемоглобінопатії й імунодефіцитні стани. Користуються цим методом лише у випадках особливих показань на 18-23-му тижні вагітності, оскільки він дає високий ризик ускладнень (8-10% викиднів тощо);

г) *кордоцентез* – пункція судин пуповини плода для збирання крові. Проводять під контролем УЗД. Лейкоцити крові використовують для вивчення каріотипу плода, визначення статі, діагностики хромосомних захворювань та тяжких ензимопатій. Кордоцентез є кращим методом, ніж амніоцентез, тому що кров – зручніший об'єкт для досліджень, ніж клітини амніотичної рідини, до того ж клітини крові культивуються швидше і надійніше (II-III триместри вагітності).

Пренатальне дослідження здійснюють у три етапи:

1-й етап – ранній пренатальний скринінг (комбінований тест) проводиться в перші 10 тижнів вагітності:

- визначення рівня хоріонічного гонадотропіну для виявлення хромосомних хвороб і вад нервової трубки;

- УЗД;

- пошук та ДНК-аналіз плодових еритробластів із крові вагітних.

2-й етап – потрійний тест (16-20 тижнів):

- Дослідження крові на α -фенопротеїн, хоріонічний гонадотропін та естріол;

- УЗД;

- амніоцентез.

3-й етап – УЗД в термін 32-36 тижнів з обов'язковою доплерографією системи плід – плацента – мати.

В отриманих під час інвазивних процедур тканин плода (хоріону, плаценти, лімфоцитів крові з пуповини) проводять насамперед цитогенетичне дослідження – вивчають каріотип плода.

Пренатальна діагностика дозволяє перейти від вірогідного до однозначного прогнозування здоров'я дитини в родинах з генетичним обтяженням.

Пренатальна діагностика здійснюється в I і II триместрах вагітності, тобто, в періоди, коли у випадку виявлення патології ще можна перервати вагітність. На сьогодні діагностують майже всі хромосомні синдроми і близько 100 спадкових хвороб, біохімічний дефект при яких встановлений вірогідно.

4. Скринінг – програми для новонароджених

Виявлення спадкових порушень обміну речовин

Слово скринінг означає «просівання». У медицині під скринінгом розуміють проведення простих і безпечних досліджень у великих групах населення з метою виділення груп ризику розвитку тієї чи іншої патології. Пренатальним скринінгом називають дослідження, проведені вагітним жінкам з метою виявлення груп ризику ускладнень вагітності. Частиною випадків пренатального скринінгу є скринінг по виявленню груп ризику розвитку вроджених вад плода. Скринінг не дозволяє виявити всіх жінок, у яких може бути та чи інша проблема, але дає можливість виділити відносно невелику групу пацієнток, у середині якої буде зосереджена більша частина вагітних з даним видом патології.

Чому потрібний скринінг вад розвитку плода?

Деякі види вроджених вад плода зустрічаються досить часто, наприклад, синдром Дауна (трисомія по 21-й парі хромосом або трисомія 21) – на один випадок 600 – 800 немовлят. Це захворювання, так само як і деякі інші вроджені захворювання, виникає в момент запліднення або на самих ранніх стадіях розвитку зародка і за допомогою інвазійних методів пренатальної діагностики (біопсії ворсинок хоріона або амніоцентезу) може бути діагностовано на досить ранніх термінах вагітності. Однак такі методи зв'язані

з ризиком цілої низки ускладнень вагітності: викидень, розвиток конфлікту за резус-фактором групи крові, інфікування плода, розвитку приглухуватості у дитини і т. ін. Зокрема, ризик розвитку викидня після таких досліджень складає 1:200. Тому ці дослідження варто призначати тільки жінкам високих груп ризику. До груп ризику відносяться жінки, яким за 35 років і, особливо, за 40 років, а також пацієнтки, які мають народжених дітей з вадами розвитку в минулому. Однак діти із синдром Дауна можуть народитися й у зовсім молодих жінок. Методи скринінгу – зовсім безпечні дослідження, які проведені у визначений термін вагітності, – дозволяють з дуже великим ступенем імовірності виявити групи жінок з ризиком синдрому Дауна, яким може бути показане проведення біопсії ворсинок хоріону чи амніоцентез. Жінки, що не потрапили до групи ризику, не мають потреби у проведенні додаткових інвазійних досліджень. Виявлення підвищеного ризику розвитку вад плода за допомогою методів скринінгу не є діагнозом. Діагноз може бути поставлений або знятий за допомогою додаткових тестів.

На які види вроджених вад проводиться скринінг?

На цей час рекомендується проведення скринінгу на такі види вроджених вад плода як:

- синдром Дауна (трисомія по 21 парі хромосом);
- синдром Едвардса (трисомія по 18 парі хромосом);
- дефекти нервової трубки (spina bifida і аненцефалія).

Які види досліджень проводяться в межах скринінгу ризику вад розвитку плоду?

У медичній практиці застосовують такі види досліджень:

1. Біохімічний скринінг: аналіз крові на різні показники.
2. Ультразвуковий скринінг: виявлення ознак аномалій розвитку за допомогою УЗД.
3. Комбінований скринінг: поєднання біохімічного й ультразвукового скринінгів.

Загальною тенденцією у розвитку пренатального скринінгу є бажання одержувати достовірну інформацію про ризик розвитку тих чи інших порушень на ранніх термінах вагітності. З'ясувалося, що комбінований скринінг наприкінці першого триместру вагітності (терміни 10–13 тижнів) дозволяє наблизитися до ефективності класичного біохімічного скринінгу другого триместру вагітності.

Виявлення спадкових порушень обміну речовин

Масові дослідження немовлят на спадкові хвороби обміну, поряд із пренатальною діагностикою і медико-генетичним консультуванням, є основою профілактики спадкових хвороб у популяціях.

За визначення ВООЗ – «скринінг» (просіювання) означає можливе виявлення недіагностованої раніше хвороби за допомогою тестів, обстежень чи інших процедур, що дають швидку відповідь. Основна мета первинної діагностики спадкових хвороб обміну полягає в тому, щоб виявити здорових і відібрати осіб для наступного уточнення діагнозу.

Програми первинної біохімічної діагностики спадкових хвороб можуть бути масовими і селективними. Масове дослідження належить до числа принципів нововведень практики світової охорони здоров'я ХХ та початку ХХІ ст. і характеризується наступним:

- бездобрний підхід до обстеження.
- профілактичний характер обстеження.
- масовий характер обстеження.
- двоетапний характер обстеження: скринінг не дає можливості встановити остаточний діагноз, а лише виявляє можливих хворих, які повинні бути обстежені повторно і у яких слід підтвердити діагноз.

Таким чином, скринінг – це обстеження контингентів з метою поділу їх на групи з високою і низькою вірогідністю захворювання.

Спадкові хвороби обміну речовин, які включаються в скринінгові програми, відбираються за наступними критеріями:

- захворювання, що призводить до вираженого зниження праце- і життєздатності без своєчасного виявлення і лікування.
- захворювання (не менше 1:50 000 – 200 000 немовлят).
- захворювання, що піддаються лікуванню з досягненням принципового успіху для хворого і для яких розроблені ефективні методи профілактики.
- захворювання, для яких розроблений адекватний просювальний тест.

Цим критеріям у європейських популяціях точно відповідають фенілкетонурія, гіпотиреоз, менш точно – галактоземія.

Масовий скринінг передбачає обстеження всіх немовлят за допомогою простих діагностичних тестів. Селективний скринінг проводиться, як правило, серед спеціальних контингентів розумово відсталих дітей з порушенням зору, слуху, мови, опорно-рухового апарату, а також із групи ризику за СХО (спадкові хвороби обміну), виявленої при масовому скринінгу. Селективні діагностичні програми передбачають перевірку біохімічних аномалій обміну (сеча, кров) у пацієнтів, у яких підозрюються генні спадкові хвороби.

У селективних програмах можуть використовуватися прості якісні реакції (наприклад, тест із хлоридом заліза для виявлення фенілкетонурії чи динітрофенілгідразином для виявлення кетокислот) або більш точні методи, що дозволяють виявити великі групи відхилень. Наприклад, за допомогою тонкошарової хроматографії сечі і крові можна діагностувати спадкові порушення обміну амінокислот, олігосахаридів і глікозаміногліканів (мукополісахаридів). Газова хроматографія застосовується для виявлення спадкових хвороб обміну органічних кислот. За допомогою електрофорезу гемоглобінів діагностується вся група гемоглобінопатій.

Для поглибленого біохімічного аналізу – від кількісного визначення метаболіту до встановлення активності ферменту (використання нативних тканин, або культивованих клітин), наприклад, за допомогою флюорометричних методик.

Показниками для застосування біохімічних методів діагностики в немовлят є такі симптоми, як судоми, кома, блювота, гіпотонія, жовтяниця, специфічний запах сечі і поту, ацидоз, порушена кислотно-лужна рівновага, припинення росту. У дітей біохімічні методи використовуються у всіх випадках підозри на спадкові хвороби обміну речовин (затримка фізичного і розумового розвитку, втрата надбаних функцій, специфічна для спадкової хвороби клінічна картина).

Отже, медико-генетичне консультування повинно стати складовою комплексу заходів, спрямованих на охорону здоров'я матері і дитини, на зниження пренатальної смертності. Тому особливого значення варто надати пропаганді знань у галузі клінічної генетики для практичних лікарів акушерів-гінекологів, неонатологів, терапевтів, онкологів.

IV. Підведення підсумків уроку

Перегляд відео.

Пренатальна інвазивна діагностика під час вагітності

<https://www.youtube.com/watch?v=ZaFOhijFN10>

V. Повідомлення домашнього завдання

Опрацюйте матеріал лекції і дайте відповідь на запитання:

Чи погоджуєтесь ви твердженням, що основою психічного, соматичного і репродуктивного здоров'я людини є геномне здоров'я?

Урок-дискусія №32 («Парламентське слухання»)

Тема: Генна терапія: за і проти

Мета:

- формування в учнів розуміння понять «біотехнологія», «ДНК-технології», «генна інженерія», «генна терапія»; умінь правильно оцінити сучасний стан розвитку генної інженерії;
- поглибити знання про спадкові хвороби обміну речовин;
- розкрити значення генотерапії у медичній клініці;
- розвивати вміння працювати з додатковим матеріалом, з Інтернет-ресурсами;
- виховувати бережливе ставлення до власного геномного здоров'я.

Наочність та обладнання: мультимедійні презентації учнів, мультимедійний проектор, персональний комп'ютер.

Основні ідеї та поняття уроку: генна інженерія.

Переваги та ризики генної терапії. Майбутнє генної терапії.

Як організувати роботу

Актуалізацію даної теми, її домінуючих ідей і понять учитель забезпечує попередньою підготовкою двох учнів, які готують розгорнуту доповідь (тема: «Генна терапія: за і проти»).

Перший доповідач на основі аналізу інформації з наукових видань, періодичної преси, реальних фактів життя декларує необхідність розвитку генної терапії у медичній клініці, доводить переваги щодо лікування генних захворювань із застосуванням сучасних методів «ДНК-технологій».

Другий доповідач декларує свою діаметрально протилежну позицію – необхідність враховувати ризики щодо експериментів генної інженерії на генах людини.

Виступи учні-доповідачі готують з допомогою вчителя з розрахунку 8-10 хвилин на доповідь.

Отже, вислухавши аргументи обох сторін, клас ділиться на дві групи прихильників тієї чи іншої концепції. Вчитель, керуючи процесом обговорення даної проблеми, по чергово надає слово представникам протилежних сторін.

Формуючи в учнів уміння вести діалог, обстоювати свою точку зору, вчитель утримує дискусію навколо основних ідей і понять уроку.

Важливо, щоб у процесі дискусії, учні використовували факти наукової та науково-популярної літератури, періодичної преси.

Проведення уроку за даною темою у формі дискусії «парламентське слухання» вимагає від учнів та класу в цілому відповідного рівня знань та навичок в обговоренні даної проблеми, Адже ця проблема сьогодні широко дискутується в суспільстві, в державі, проте однозначної відповіді щодо майбутнього генної терапії ми ще не маємо.

Дискусія проводиться за такими питаннями:

1. Головним завданням генної інженерії є усунення спадкових вад, продовження повноцінного здорового життя. Яких успіхів досягла генна інженерія у розв'язанні цих завдань?

2. Знаменитий американський фізик С. Хокінг пророкує у III тис. бурхливий розвиток генної інженерії людини: «Звичайно, багато людей скаже, що генетичну інженерію потрібно заборонити, але я не впевнений, що вони зможуть перешкодити цьому». Прокоментуйте вислів ученого. У чому Ви з ним погоджуєтесь, а у чому ні?

3. Проблема клонування людини поки що не розв'язана (експерименти щодо клонування ембріональних клітин людини законодавчо дозволено лише у деяких країнах світу). До чого може призвести клонування людини в разі, якщо його дозволять здійснювати вченими усіх країн світу?

Дискусія є важливим засобом навчально-пізнавальної діяльності, сприяє розвитку критичного мислення старшокласників, дає можливість визначити власну позицію, формує навички аргументації та відстоювання своєї думки, поглиблює знання з обговорюваної проблеми.

Методичні рекомендації щодо проведення дискусії

1. Пригадайте разом з учнями основні правила участі у дискусії.

2. Робіть позначки, які допоможуть ведучому (вчителю) не виходити за межі обговорюваної проблеми.

3. Уважно слухайте учнів, стежте за ходом обговорення, настроєм, не давайте відхилитись від теми.

4. Не дозволяйте обговоренню перетворитися в гарячу суперечку, але й не гасить прояви емоцій.

5. Ставте конкретні запитання, щоб пробудити обговорення й абстрактні, щоб остудити запал.

6. Щоб завершити обговорення, запитайте, наприклад: «Чи хоче хтось щось додати на завершення?»

7. Виділіть досить часу для заключної частини дискусії і попросіть учнів самостійно підбити підсумки за такою схемою:

Які найбільш переконливі аргументи обох сторін? Перелічіть їх.

Якщо під час обговорення виникли додаткові запитання назвіть джерела, де можна отримати цю інформацію.

Рекомендована література

1. Албертс Б., Брей Д., Льюис и др. Молекулярная биология клетки: в 5 т. М.: Мир, 1986, Т.2., 312 с.

2. Глазко В.І. Кризис аграрной цивилизации и генетически модифицированные организмы. Киев, РА NOVA, 2006. 206 с.

3. Глазко В.И. Генетически модифицированные организмы: от бактерий до человека. Киев, «КВИЦ», 2002, 209 с.

Доповідь №1. Перспективи генної терапії

XXI ст. стане століттям науки про життя, біологічної медицини, а цивілізація – біотехнологічною. І, як завжди, людство очікує від наукових відкриттів розв'язання багатьох проблем. Що ж несуть людству найновіші досягнення генної інженерії?

Медицині відомо багато захворювань, які є наслідком того чи іншого порушення генотипу: мутацій окремих генів чи хромосом, зміна кількості хромосом.

Генні мутації у людини є причиною багатьох захворювань, які лікарям були відомі давно, проте механізм їх виникнення став зрозумілим лише після створення молекулярної генетики. У результаті мутації одного з генів у людини може бути занижена активність відповідного ферменту (або він відсутній зовсім). Тоді в організмі накопичується речовина, за розпад якої відповідав цей фермент. Такі хвороби одержали назву хвороб накопичення, їх нараховують більше 2 тисяч. Прикладом такого захворювання є фенілкетонурія, за якої в організмі не розщеплюється амінокислота фенілаланін. Порушуються і наступні ланки біохімічного ланцюга реакцій, у ході яких утворюються такі необхідні речовини, як тирозин, адреналін, пігмент меланін. Незасвоєний фенілаланін перетворюється на вторинний продукт – фенілпіровиноградну кислоту. Ці дві речовини мають токсичний вплив на клітини мозку, внаслідок чого порушується вища нервова діяльність.

Звичайно, замінити дефектний ген поки що неможливо. Проте під час ранньої діагностики спадкового дефекту і правильного лікування вдається нормалізувати розвиток.

В Україні діє програма обстеження для виявлення фенілаланінкетонурії серед дітей 2-3-місячного віку. У разі виявлення хвороби призначають дієту з мінімальною кількістю фенілаланіну. Після 3-5 років дитину переводять на звичайне харчування. До цього часу відбудеться стабілізація основних функцій

організму, утворюються додаткові шляхи обмінних реакцій і загроза токсичного пошкодження мозку зменшиться.

Успішне позбавлення спадкової патології можна продемонструвати на прикладі галактоземії. Це захворювання, викликане незасвоєнням молочного цукру, продукти розпаду якого отруюють організм дитини, спричинюючи відставання у фізичному та розумовому розвитку. Якщо ж відразу після народження діагностувати цю хворобу і вилучити з харчування молоко, можна повністю попередити важкі клінічні прояви.

У випадку аномалій із хромосомними мутаціями (хвороба Дауна, синдром Шерешевсько-Тернера), медична генетика безсила.

Учені-генетики ведуть пошуки причини ракових захворювань, щоб розробити ефективні методи боротьби з ними. Так, Нобелівські лауреати 2001 року Л. Хартвел, Т. Хант, П. Нерс відкрили так звані «поліцейські гени», які зупиняють розмноження клітини, коли в ній з'являється мутований ген, щоб дати можливість системам репарації виявити змінені ділянки ДНК та видалити їх. Це відкриття дало змогу по новому уявити пухлинні процеси як вихід з ладу системи «поліцейських генів».

Генна терапія – сукупність генно-інженерних (біотехнологічних) та медичних методів, що направлені на внесення змін у генетичний апарат соматичних, статевих або ембріональних клітин людини з метою лікування спадкових та набутих захворювань. «Ремонт генів» має фундаментальну перевагу в порівнянні з іншими методами лікування, оскільки дає можливість корегувати дефекти на молекулярному рівні. Йдеться про генну терапію соматичних клітин, оскільки робота зі статевими клітинами та клітинами плода заборонена як з етичних міркувань, так і законодавчо.

Перспективи генної корекції соматичних клітин стали реальними у 80-х роках минулого сторіччя. На той час були розроблені методи отримання ізольованих генів, створені еукаріотичні експресуючі вектори, стали рутинними експерименти з переносу генів на мишах та інших піддослідних тваринах. Після того як були встановлені молекулярні основи трансформації бактерій (перенесення генів з одного штаму в інший), з'явилась надія, що аналогічний механізм – введення нормальних генів у дефектні соматичні клітини – можна буде використати для лікування спадкових захворювань людини.

Підходи, що застосовуються в генній терапії можна розділити на дві суттєво відмінні категорії, відомі як генна терапія *ex vivo* та генна терапія *in vivo*.

Генна терапія ex vivo, тобто зовнішня, включення «терапевтичного» гена в геном клітин здійснюється поза організмом. Клітини крові, кісткового мозку або інших тканин отримують від пацієнта, трансформують (вбудовують необхідний «терапевтичний» ген) поза організмом, здійснюють відбір та нарощування «виправлених» клітин і потім повертають модифіковані клітини в організм пацієнту шляхом інфузії або трансплантації. Використання власних (аутологічних) клітин пацієнта гарантує, що після інфузії чи трансплантації у нього не буде розвиватись імунна відповідь.

Особливо перспективним напрямом у генній терапії *ex vivo* виявилась генноінженерна модифікація поліпотентних стовбурових клітин кісткового мозку з їх наступною інфузією або трансплантацією пацієнту. Терапевтичний ефект трансплантації кісткового мозку пов'язаний з наявністю в ньому ембріональних стовбурових клітин, які здатні проліферувати і диференціюватись у різні типи клітин крові, зокрема такі як В- та Т-лімфоцити (В- та Т-клітини), макрофаги, еритроцити, тромбоцити та остеобласти. Наприклад, у випадку якщо генна мутація порушує функції макрофагів, трансплантація кісткового мозку забезпечує реципієнту постійний запас компетентних макрофагів, які утворюються з поліпотентних стовбурових клітин.

Значних успіхів було досягнуто у лікуванні генетичного дефекту ензиму аденозиндезамінази (АДА), який викликає порушення метаболізму пуринів та призводить до підвищення в крові рівня аденозину та дезоксиаденозину. Їх токсична дія веде до загибелі В- та Т-лімфоцитів та розвитку важкого комбінованого імунodefіциту (SCID – severe combined immunodeficiency). Оскільки В- та Т-лімфоцити утворюються зі стовбурових клітин, то перенесення в стовбурові клітини «нормального» гена аденозиндезамінази (АДА) з наступним введенням їх пацієнту, сприяє зниженню в його крові рівня аденозину та дезоксиаденозину, що попереджує руйнування В- та Т-лімфоцитів

Генна терапія in vivo передбачає доставку «терапевтичного» гена безпосередньо в клітини певної тканини пацієнта. З цією метою клонується «терапевтичний» ген, що кодує синтез протеїну, який корегує генетичний дефект. Клонований ген доставляється до клітин певної тканини пацієнта зі спадковим захворюванням і в них експресується. Оскільки генетична конструкція вводиться в організм і досягає всіх клітин, важливо щоб промотор *p*, під контролем якого здійснюється транскрипція, мав високу тканинну специфічність і забезпечував експресію «терапевтичного» гена лише в певній тканині.

Надзвичайно важливою проблемою генної терапії є вибір способу доставки терапевтичного гена до тканини-мішені. Ідеальна система доставки «терапевтичного» гена повинна забезпечувати: високу ефективність цільового поглинання «терапевтичного» гена клітинами-мішенями; мінімальне його внутрішньоклітинне руйнування під час транспорту в ядро; високий рівень експресії, який забезпечить лікувальний ефект; відсутність перебудов і мутацій; відсутність імуногенності продукту експресії.

Найвагоміші результати генної терапії досягнуті в тих випадках, коли захворювання обумовлене дефектом одного гена. За таких умов значно зростає вірогідність того, що терапевтичний ген прицільно вбудується у те місце на хромосомі, де розташований дефектний ген. Унаслідок цього, при подальшій гомологічній рекомбінації, введений ген замінить дефектний. Застосування означених підходів дозволило досягти значних успіхів у лікуванні низки моногенних захворювань, зокрема гемофілії, мідистрофії Дюшена, муковісцидозу, синдрому вродженого імунodefіциту, пухлинних захворювань і

деяких інших. У наукових працях наводяться дані про розробку експериментальних підходів, проведення доклінічних та клінічних випробувань методів генної терапії у лікуванні майже 30 моногенних хвороб людини.

Застосування генної терапії у лікуванні є достатньо складним процесом та включає низку невирішених проблем. Широке використання вірусних генних конструкцій, що дають швидкий лікувальний ефект, призводить до виникнення сильної імунної відповіді, неопластичної трансформації та знижує позитивний ефект генної терапії. Невирішені проблеми інтегрування терапевтичних генів у геном людини роблять необхідним застосування багаторазових повторів процедури. Ідеальними для лікування, з використанням генної терапії, є моногенні хвороби. На жаль, більшість хвороб обумовлені порушеннями роботи кількох генів (полігенні хвороби). Болючою проблемою розвитку генної терапії є надзвичайно великі фінансові витрати на проведення молекулярної діагностики та генної терапії. Тисячі людських генів запатентовані заради бізнесу (прибутків). Отже, щоб отримати інформацію про можливість розвитку хвороби у пацієнта, треба викласти чималу суму грошей.

В Україні дослідження в галузі генної терапії проводяться під керівництвом Кордюма В. А. – член-кореспондента НАН України, академіка АМН України, завідувача відділу регуляторних механізмів клітини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Зокрема, розробляється генна терапія гіперхолестеринемії. Виділено ген апо-1 (апопротеїну-1) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), створена невірусна молекулярна конструкція його транспорту в клітини печінки та підібрані умови ефективної експресії апопротеїну. Спільно з науковцями Ізраїлю розробляються підходи генної терапії інсулінозалежного цукрового діабету. Виділено ген інсуліну, створено невірусну молекулярну конструкцію його транспорту в клітини-мішені та підібрано умови ефективної експресії інсуліну.

Наразі вчені розуміють, що наступним кроком для прикладної генетики можуть стати експерименти на людських генах. І генетичні бомби можуть стати набагато страшнішими атомних. Тому вчені захвилювались. Вони звернулись у Національну академію США з проханням детально розглянути питання щодо рекомбінантних ДНК. Більш того, адресований до Академії лист було послано до популярного журналу, який хоча і призначений для професійних наукових працівників, зазвичай читають кореспонденти всіх важливих засобів масової інформації.

Таким чином, у 1974 році широка публіка отримала доступ до дискусії вчених, які вже не могли ігнорувати або замовчувати питання про безпеку своїх досліджень в галузі генної інженерії. Група Поля Берга у листі «Потенційні біологічні небезпеки рекомбінантних ДНК» рекомендував «старанно зважувати» питання щодо введення ДНК тварин і людини у бактерії. Це було фактично заклик на певний час накласти мораторій на створення молекулярних химер, першою спробою саморегулювання наукової біологічної діяльності. Нагадаємо, що у 40-х минулого століття група вчених на чолі з фізиком Лео Сцилардом звернулася до своїх колег з проханням призупинити

публікацію наукових результатів, щоб позбавити фашистську Германію доступу до ядерної інформації. Але на цей раз боротьба йшла вже не за заборону атомної, а генної бомби. Ось так почалося те, що пізніше Джеймс Уотсон назве «драмою навколо ДНК». У лютому 1975 році в Асиломарі (Каліфорнійське узбережжя США) відбулась крупна міжнародна конференція. Зібралось 140 учених із 17 країн світу, на якій обговорювались не тільки наукові, зв'язані з конструюванням гібридних ДНК проблеми, але й соціальні, етичні та інші аспекти цих робіт. В Асиломарі розгорілась жорстка дискусія прихильників і опонентів щодо продовження генетичних експериментів. Рішення конференції було половинчастим: генноінженерні роботи заборонялись лише частково. За ступенем ризику експерименти були розбиті на три категорії – від експериментів з мінімальним ризиком до високонебезпечних.

Багато генноінженерних експериментів було вирішено вести в особливих лабораторіях. До них допускалися лише ті, хто здавав екзамен по «техніці генетичної безпеки». Все повітря, яке виходило з лабораторії, - могло містити небезпечні мікроби – повинно було пропускатися через систему складних фільтрів. Експериментатор, який працював у рукавичках, мав справу з біоматеріалом, який знаходився у спеціальній захисній кабіні, відділеній від іншої частини лабораторії завісою з циркулюючого повітря. Персонал перед виходом з лабораторії повинен був приймати душ і змінювати одяг. Усе це до того дуже ускладнювало порівняно прості експерименти, які проводили молекулярні біологи. У США вимогам, які відносились до «дуже небезпечних» робіт більше всього тоді відповідали бази ВПС в Еймсі (Каліфорнія). Вона була спроектована і побудована для утримання у карантині зразків ґрунту, який був доставлений з Місяця.

Конференція в Асиломарі не змогла дати вичерпних відповідей на всі питання, які підняли Поллак, Берг і інші дослідники. Захисні заходи виявились досить дорогими, шкода генетичних досліджень не була доведена і тому поступово галас навколо «розщепленої ДНК» зтих. Заборони на досліди були зняті, але проблема потенційної небезпеки подібних досліджень не стала менш значимою. На цей час деякі вчені застерігають про можливість «етнічної зброї». Якщо стане відомо, які з генів характерні для тієї чи іншої раси людей, то можна буде вибірково впливати на ці гени так чином, щоб знищити певну націю.

Найдискусійнішим питанням останніх десятиліть є клонування тварин і людини. Що несе людству можливість клонування вищих тварин і самої людини: розв'язання раніше безнадійних проблем чи порушення віками встановлених норм моралі? Заборонити чи продовжувати подібні дослідження – вирішують уряди багатьох країн, створюють спеціальні комісії з біоетики.

Технологія клонування організмів не нова. Так, при вегетативному розмноженні рослин одержуємо клон, тобто організми з однаковою спадковою інформацією.

За допомогою технології клонування можна за короткий термін одержати велику кількість копій елітних тварин з метою подальшої селекційної роботи. Можна застосувати клонування для збереження і відтворення зникаючих видів. Ще один напрям застосування технології клонування – вирощування генетично модифікованих свиней для пересадки деяких їх органів людині.

Репродуктивне клонування може дати надію мати дітей бездітним парам. Реальна і найближча можливість використання успіхів клонування у медицині – вирощування стовбурових клітин, тканин і органів людини для потреб трансплантації. Насамперед вони потрібні для лікування онкологічних захворювань і хвороб спинного мозку. Можна застосовувати ці тканини для лікування цукрового діабету, цирозу печінки, хвороби Паркінсона.

Доповідь опонента

Світ, в якому ми живемо на початку ХХІ століття, називають по-різному: «інформаційне суспільство», «постіндустріальний світ», «технотронна цивілізація». А нещодавно серед філософів і соціологів виникло ще одне визначення – «суспільство ризику».

Біотехнологія – це теж необхідна група ризику.

Історія знає чимало прикладів, коли генетичні відкриття призводили до злочинів проти людства. Англійський учений Френсіс Гальтон у 1869 р. створив евгеніку (від гр. *eugenes* – хороший рід) – науку про покращення спадковості людини. Гальтон вважав необхідним не лише позбавлення від патологічних генів, а й збільшення кількості «хороших», які називав «генами талановитості», «генами геніальності». Він зробив висновок, що видатні здібності людини значною мірою залежать від спадковості. Але через деякий час генетики розчарувалися в подібних дослідженнях і спростували цю теорію. Зазначимо, що сам Гальтон у своїх роботах не виступав за антигуманні способи покращення людської природи, проте його положення були використані пізніше як теоретична основа расизму.

У першому десятилітті ХХ ст. у США та Європі бурхливо розвивалася евгеніка, саме на цей час припадає становлення генетики, зокрема розширюються генетичні дослідження щодо спадковості людини. Зауважимо, що більшість учених того часу заперечували біологічні маніпуляції з людьми, як засіб покращення суспільства. Проте у деяких країнах почали проводити евгенічні заходи у вигляді державних законів. Так, у багатьох штатах США були прийняті закони з обмеження небажаних шлюбів і стерилізації злочинців (оскільки вважалось, що здатність на злочин передається спадково). Такі закони почали практично здійснювати. Подібні експерименти проводились і у Великій Британії. І лише масовий протест громадськості змусив через декілька років відмовитися від подібних спроб.

Найбільш потворних форм набула реалізація евгенічних ідей у фашистській Німеччині. Починаючи з 1933 року евгеніка була взята на озброєння як теоретичне обґрунтування людиноненависницької політики геноциду, зверхності арійської нації, реалізація якої призвела до смерті щонайменше 54 млн. людей у роки Другої світової війни.

У Німеччині у 1930-1940-х рр. евгеніка стала називатися «расовою гігієною». Рух під цією назвою був пов'язаний із псевдонауковою концепцією раси про вищість нордичної над усіма іншими. Прихильники таких ідей залякували «справжніх арійців» небезпекою виродження людства в цілому і німецького народу зокрема через алкоголізм, сифіліс та збільшення народжуваності дебілів. Вони застерігали людей від «забруднення німецької крові» чужою, особливо єврейською.

Остаточне розв'язання «єврейського питання» звелось до знищення 6 млн євреїв. Наукове обґрунтування антисемітизму допомогло нацистам створити атмосферу, коли стали можливими масові вбивства ні в чому не винних людей.

Проте дані популяційної генетики пізніше спростували такий евгенічний підхід не лише як антигуманний, але і як ненауковий. Річ у тому, що більшість захворювань виявляється лише у рецесивних гомозигот, тоді як більшість мутантних генів є у гетерозиготних носіїв. Якщо врахувати, що кожна людина є носієм 4-6 генів, які у гомозиготному стані виявляються важкою недугою, стає зрозумілою необґрунтованість стерилізації хворих як засобу зменшення захворюваності.

Отже, дослідження з генетики несуть людству не тільки позбавлення від хвороб, але й нещастя.

У будь-якій новій галузі науки виникає безліч питань, які починаються зі слів «а що, якщо?». Але історія не раз доводила, що головне завдання будь-якої науки полягає в тому, щоб пояснити переваги і недоліки нововведень.

Зрозуміло, що для позитивної оцінки досягнень генної інженерії необхідно, щоб наукові заклади активніше інформували суспільство і населення про вкрай хвилюючі їх аспекти біотехнології, відповідали на виникаючі питання і розсіювали сумніви щодо питань безпеки застосування генної терапії у медичній клініці.

Водночас, коли в результаті наукових досліджень з'являються нові можливості, що дають економічний ефект, вони часто впроваджуються без урахування норм моралі. Якщо клонування вищих тварин для селекційної роботи не викликає побоювань, то клонування людини з метою одержання копій з оригіналів загрожує підірвати моральні засади людства. Клонування – вельми гостра для релігійної свідомості проблема. У Великій Британії свою незгоду із законопроектом, що дозволяє використовувати клонування, висловили примас англіканської церкви архієпископ Кентерберійський і глави основних конфесій країни. Свій проект надіслав Далай-лама. Папа Римський у спеціальній енцикліці засудив клонування людських ембріонів, закликавши вчених шанувати гідність людини. Ким будуть клони у власному сприйнятті і як ставитимуться до них інші? Чи не стануть вони людьми нижчого ґатунку? Які будуть взаємини між клоном, матір'ю та клонованим?

Ще бруталнішим нехтуванням норм моралі є клонування людських ембріонів з метою отримання донорських тканин чи стовбурових клітин, що становить основу репаративної медицини.

У багатьох країнах прийнято закони про заборону клонування (Італія, Австрія), в інших ця заборона часткова (у Великій Британії дозволено проводити дослідження над людськими ембріонами до 14 днів). Проте закони не всюди дотримуються.

У багатьох клонування людини викликає тривогу. А що, як на арену життя знову вийдуть еґенічні ідеї? Тоді клонуватимуть тільки видатних людей. Навіщо у спеціальних термосах зберігають гени Нобелівських лауреатів? А раптом клітини Адольфа Гітлера та інших фюрерів зберегли фанати?

Саме можливість штучного клонування людини викликала бурхливі емоції у суспільстві. Так, деякі люди вже заповідають зберегти їхні клітини у стані глибокого замороження для того, щоб, коли техніка клонування буде відпрацьована, воскреснути у вигляді клону. Інші сподіваються шляхом клонування подолати безпліддя або виростити собі «запасні частини» - органи для трансплантації. Треті плекають надію облагородити людство, населивши його клонами геніїв.

Отже, *питання перше*: чи можливо клонувати людину? Відповідь однозначна, так, технічно це можливо. *Питання друге*: для чого клонувати людину? Відповідей на це питання декілька: досягнення особистого безсмертя (цю перспективу можна серйозно не обговорювати); вирощування геніальних особистостей (головний сумнів – а чи будуть вони геніальними?). Досить складна ця ознака і, хоча генетична складова у її формуванні не викликає сумнівів, величина цієї складової може варіювати, а вплив факторів середовища може бути значним і непередбачуваним. І, важливе питання – чи будуть вони вдячні тим, хто створив їх двійниками, порушивши при цьому природне право людини на власну неповторність. Адже і у монозиготних близнюків інколи виникають проблеми, пов'язані саме з цим аспектом. *Питання третє*: для чого проводити наукові дослідження щодо клонування людини?. Сумнівно, щоб існували такі наукові проблеми, які можна було б розв'язати виключно лише з допомогою клонів людини. *Питання четверте*: чи можливе використання клонування у медичних цілях? Це саме те питання, яке слід обговорювати.

Наразі передбачається, що можна використати клонування для подолання безпліддя – так зване репродуктивне клонування.

Дійсно, безпліддя, - досить важлива проблема сьогодення. Багато бездітних сімей згодні на найдорожчі процедури для того, щоб використати можливість народити дитину. Але виникає питання: а що принципово нового може дати клонування у порівнянні, наприклад, з екстракорпоральним заплідненням з використанням донорських статевих клітин? Відповідь – нічого. Так, клонована дитина не буде мати генотипу, який був би комбінацією генотипів чоловіка і жінки. Генетично така дівчинка буде монозиготною сестрою своєї матері, генів батька у неї не буде. Так само клонований хлопчик для своєї матері буде генетично чужим, тобто отримати генетично цілком «власну» дитину за допомогою клонування бездітна сім'я не зможе, так само як і при використанні донорських статевих клітин («діти із пробірки», отримані за

допомогою власних статевих клітин чоловіка і жінки, генетично не відрізняються від «звичайних» дітей). У цьому випадку – для чого ця складна і, що особливо важливо, занадто ризикована процедура. А якщо ще пригадати про ефективність клонування. Уявити собі, скільки потрібно отримати яйцеклітин, щоб народився один клон, який до того ж, можливо, буде хворим, із скороченим терміном життя, скільки ембріонів, які розпочали жити, загине, то перспектива репродуктивного клонування людини стає страшною.

Розглянемо перспективи терапевтичного клонування, яке передбачає отримання ембріона, вирощування його до 14-денного віку, а потім використання ембріональних стовбурових клітин з лікувальною метою. Перспективи лікування за допомогою стовбурових клітин приголомшують, зокрема: вдається вилікувати багато нейрогенеративних хвороб (наприклад, хвороби Альцгеймера, Паркінсона), відновити втрачені органи, а при клонуванні трансгенних клітин – можливе лікування багатьох спадкових захворювань. Але поглянемо на розв'язання цієї проблеми з іншого боку: фактично це означає виростити собі братика чи сестричку, а потім убити для того, щоб використати їхні клітини у якості ліків. І якщо при цьому вбивають не новонароджене немовля, а 2 – тижневий ембріон, справи це не міняє. Тому вчені шукають інші шляхи отримання стовбурових клітин.

Так, китайські вчені, з метою отримання ембріональних стовбурових клітин людини, створили гібридні ембріони шляхом клонування ядер клітин шкіри людини і яйцеклітин кроликів. Було отримано більш як 100 ембріонів, які протягом декількох днів розвивалися у штучних умовах, а потім із них отримали стовбурові клітини. Вчені вважають, що такий спосіб отримання стовбурових клітин буде етично більш придатним, ніж клонування людських ембріонів.

Отримувати ембріональні стовбурові клітини можна отримувати ще простішим способом, не використовуючи сумнівних, з етичних мотивів, маніпуляцій.

Так, у кожного новонародженого, у його власній пуповинній крові міститься досить багато стовбурових клітин. Якщо ці клітини виділити, а потім зберігати у замороженому стані, то їх можна згодом використати в разі потреби.

Створювати банки стовбурових клітин можливо і зараз. Але, слід мати на увазі, що стовбурові клітини можуть стати підступними, зокрема є дані про те, що стовбурові клітини можуть легко набувати пухлинних якостей. Більш всього, це пов'язано з тим, що у штучних умовах над ними немає жорсткого контролю з боку організму. А контроль «соціальної поведінки» клітин в організмі не тільки жорсткий, але досить складний й багаторівневий.

Однак можливості використання стовбурових клітин досить вражаючі, і тому дослідження в цій галузі і пошуки доступного джерела стовбурових клітин вченими буде продовжуватися.

І останнє питання: чи припустимо клонування людини в принципі?

Звісно, клонування людини неприпустимо, поки ще існують технічні складнощі і низька ефективність цього методу, поки не гарантована нормальна життєздатність клонів. Не дивлячись на те, що час від часу з'являються повідомлення про те, що десь народилися клоновані діти, до цього часу «жодного документально правдивого випадку» успішного клонування людини немає.

Але суть питання в іншому: які наслідки застосування цього способу розмноження?

Одним із реальних наслідків клонування – порушення співвідношення статей у нащадків. Не секрет, що у родинх багатьох країн світу батьки бажають мати швидше хлопчика ніж дівчинку. Так, у Китаї можливість пренатальної діагностики статей і заходів з обмеження народжуваності привели до того, що у деяких районах, серед дітей, спостерігається значне домінування хлопчиків.

Іншим негативним наслідком широкого застосування клонування є зниження генетичної різноманітності людини. Воно й так невелике, суттєво менше, ніж, наприклад, у таких малочисельних видів, як людиноподібні мавпи.

Причиною цього є різке зниження чисельності виду, яке мало місце не менше двох разів за останні 200 тисяч років.

Наслідок – велика кількість спадкових захворювань: дефектів, які викликані переходом мутантних алелів у гомозиготний стан. Подальше зниження генетичного різноманіття може поставити під загрозу існування людини як виду. Але, слід сказати, що широкого поширення клонування людини, найближчим часом, навряд чи можна чекати.

І, насамкінець, не слід забувати про ті наслідки, які людина поки що не може передбачити.

Стрімкий розвиток біології і медицини поставив перед людиною безліч нових питань, які раніше ніколи не виникали і не могли виникнути: припустимість клонування людини чи евтаназії, можливості реанімації поставили питання про межу життя і смерті; загроза перенаселення Землі вимагає обмеження народжуваності. Саме тому зараз неможливо зробити те, чого так хочеться людині – дати ясні і чіткі відповіді, чого можна, а чого не можна робити.

Але ми маємо чітко усвідомити таку істину: можна законодавчо заборонити ті чи інші наукові роботи, однак природа людини така, що якщо що-небудь (наприклад, клонування людини), технічно можливо, то воно рано чи пізно буде зроблено, не дивлячись ні на які заборони.

І саме тому, необхідне широке обговорення подібних питань для того, щоб виробити усвідомлене ставлення до таких проблем, на які наразі неможливо дати однозначну відповідь.

Підведення підсумків уроку-семінару

Заключне слово вчителя. Оцінювання навчальної діяльності учнів

Рефлексія

- ***Чи цікавого було на уроці?***

- *Що було найбільш захопливим?*
- *Що вам вдалось легше, що складніше?*
- *Знання, які ви отримали сьогодні, потрібні вам?*

Урок-конференція №33

Тема. Генетика людини як теоретична та практична складова медичної генетики

Мета:

- поглибити знання учнів щодо різних методів та досягнень генетики людини.
- удосконалювати навички узагальнення матеріалу та практичного використання набутих знань.
- продовжити розвиток культури мислення та спілкування.
- формування гармонійно розвиненого інтелектуала.

За два тижні, групі учнів дається додаткове завдання підготувати повідомлення, для роботи в якості лікарів-генетиків під час конференції. Лікарі-генетики, які працюють у різних напрямках даної науки: цитогенетик, радіогенетик, лікарі-генетики, фармакогенетик, вчені-генетики.

Запитання для обговорення готують учні – журналісти.

Учитель. Генетика людини - одна з найважливіших теоретичних основ сучасної медицини. Академік І. П. Павлов, визнаючи важливе значення генетики для фізіології і медицини писав: «Наші лікарі повинні як азбуку знати закони спадковості... Втілення у життя наукової істини про закони спадковості допоможе позбавити людство від багатьох скорбот і горя». Одним із засновників медичної генетики є видатний радянський невропатолог С. Н. Давиденков (1880-1961), який розпочав свою клінічну діяльність у 20-х рр. на Україні. Він вперше застосував ідеї генетики у клініці, дав аналіз ряду спадкових захворювань, частина з яких була описана ним вперше. Важливою заслугою С. Н. Давиденкова є розроблення методів медико-генетичного консультування і його перше практичне застосування в нашій країні.

У міру розвитку знань про природу і суспільство, коло питань, що охоплювалося генетикою, розширювалося. Сьогодні генетика вивчає спадковість в усіх її проявах та механізмах. На цей час це стрижень численних медико-біологічних досліджень у світовому діапазоні, а з іншого боку – камертон інтелектуального злету суспільства. Центральне місце в науці про живе і, генетиці людини зокрема, з відомих причин займає все те, що стосується людини.

Сьогодні вже можна зробити деякі підсумки того, що зроблено і впроваджено у практичну діяльність; того, що тільки-но почало впроваджуватися, але ще не стало повсякденністю; того, що поки що розробляється в лабораторіях; а також зробити прогноз на найближче майбутнє.

А тепер прошу журналістів задати запитання спеціалістам генетикам.

Журналіст. *Як в Україні проводиться медико – генетичне консультування?*

Лікар - генетик 1. У Європі і США існує правило: молода пара, яка вирішила одружитися, має обов'язково пройти обстеження у лікаря. У нашій країні жінки до недавнього часу приходили до гінеколога лише для того, щоб стати на облік по вагітності. Але, на щастя, сьогодні здоровий глузд все-таки переміг, і одружені пари заздалегідь починають готуватися до народження майбутньої дитини. Для цього подружжя повинне пройти повне медичне обстеження ще до моменту запліднення, щоб попередити можливі проблеми з народженням дитини.

В Україні з 2002 року діє постанова Кабінету Міністрів «Про затвердження порядку здійснення добровільного медичного обстеження осіб, які подали заяву про реєстрацію шлюбу». Це обстеження проводиться за бажанням, протягом 20 днів, з метою визначення стану здоров'я подружжя, а також профілактики захворювань, небезпечних для пари та їх нащадків. Відомості про результати медичного обстеження повідомляються лише особам, які його пройшли, і заносяться до медичних карток.

Менталітет наших людей по відношенню до свого здоров'я і здоров'я партнера дається взнаки. Мабуть, розуміння важливості обстеження дійде до українців через певний час.

Журналіст. Наскільки доступні молекулярно-генетичні обстеження для населення?

Лікар-генетик 2. Доступність сучасних молекулярно-генетичних обстежень для українських пацієнтів залежить від багатьох чинників. Якщо з визначенням каріотипу чи генотипу пацієнта проблем практично немає, то для проведення інших новітніх досліджень потрібне відповідне обладнання й обов'язково сертифіковані за міжнародними стандартами реактиви та власне самі лабораторії. Саме з цим існують певні труднощі, тому більшість приватних лабораторій, які надають відповідні послуги, роблять забір матеріалу та направляють його на дослідження до закордонних сертифікованих лабораторій чи діагностичних центрів. Зазвичай генетичні тести неінвазивні (не хірургічні): береться зразок епітелію зі зворотного боку щоки або слини. Результат готовий через 1-2 тижні. Роблять генетичне дослідження один раз і на все життя (крім визначення довжини теломери-ділянки ДНК).

Так, наприклад, дізнатися про тривалість життя можна здавши генетичний тест, за допомогою якого визначають біологічний вік на підставі показань так званої теломери - ділянки ДНК, який підтримує хромосому в скрученому стані. Одна з теорій старіння свідчить, що під час поділу клітини теломера скорочується, і чим коротше вона стає, тим швидше починаються процеси старіння. На довжину теломери негативно впливають стреси, куріння, неправильне харчування і відсутність фізичного навантаження. Здавши тест на довжину теломери, людина отримує результат, у якому, крім даних про довжину теломери (які пересічній людині самостійно не розшифрувати), вказується її біологічний вік у зрозумілих цифрах. Що робити з результатом, очевидно: якщо біологічний вік перевищує паспортний, треба терміново

змінювати ставлення до себе і виключити з життя фактори, що призводять до старіння.

Журналіст. Що відбувається під час генетичної консультації?

Лікар – генетик 3. Під час генетичної консультації, лікар працюватиме за таким алгоритмом:

- докладно розпитає вас про історію хвороб ваших сімей (наприклад, хвороби серця, цукровий діабет та інші спадкові захворювання у ваших батьків (братів або сестер, бабусь чи дідусів);
- уважно вивчить вашу історію хвороби;
- при необхідності призначить вам аналізи крові, УЗД і амніоцентез (дослідження навколоплідної рідини);
- визначить, чи може ваша сімейна історія захворювань вплинути на дитину, і якщо може, то яким чином;
- допоможе вам розшифрувати результати пренатальних скринінгів та іншої медичної інформації, яка може свідчити про будь-які ризики для майбутньої дитини.

Оцінка результатів будь-яких генетичних тестів зазвичай узгоджується між лікарем-генетиком, сімейною парою і лікарем-гінекологом. У випадках, якщо дослідження показали тривожні результати, лікар-генетик надасть необхідну інформацію для того, щоб допомогти подружжю прийняти рішення про подальшу долю вагітності.

Журналіст: Чи можливо запобігти виникненню вроджених вад?

Лікар-генетик 4. Хоча причини більшості вроджених вад невідомі, кожна жінка може вжити заходів, які зменшать загрозу народження дитини з вродженими вадами. Перший крок – прийом у лікаря. Він детально проаналізує стан здоров'я жінки та родини, що допоможе у визначенні факторів ризику чи спадкових генетичних захворювань. Проконсультуватися з лікарем важливо жінкам, які потерпають від цукрового діабету, високого артеріального тиску, епілепсії або мають місце подібні захворювання у родині. Якщо жінка не хворіла на вітряну віспу чи краснуху і немає щеплення, слід обговорити можливість вакцинації. Подружжю за три місяці до планування вагітності потрібно приймати полівітаміни, які містять 400 мкг фолієвої кислоти. Це зменшить загрозу народження дитини з вродженими вадами кровоносної та центральної нервової системи

Вагітна жінка, яка планує народити дитину, повинна відмовитися від алкоголю, наркотиків, тютюнопаління. Ці шкідливі звички можуть вплинути на розвиток вроджених вад чи інших ускладнень. Вона не повинна вживати жодних ліків, не порадившись з лікарем.

Під час вагітності потрібно пройти ультразвукове обстеження у досвідченого фахівця у терміни 14-16 тижнів, у 24-25 тижнів, після 30 тижнів. Інші дослідження можна проводити тільки за спеціальними показниками.

В інвазивній пренатальній діагностиці здійснюється біопсія хоріона (плаценти), амніоцентез і кордоцентез:

- дослідження *біопсії хоріона* проводиться з 11-го тижня по 14-й тиждень; біопсія плаценти – з 1 і 6 тижня і, у зв'язку з дозріванням плаценти, до 20-го тижня. Отримання результату від 3-х до 14-ти днів;
- дослідження клітин амніотичної рідини (*амніоцентез*) проводиться з 16-го по 22-й тиждень вагітності. Переваги: можливість отримання препаратів хромосом високої якості та паралельне проведення біохімічних або імунологічних досліджень. Отримання результату через 2-3 тижні;
- дослідження лімфоцитів пуповинної крові (*кордоцентез*) проводиться з 19-го тижня вагітності (проводиться тільки в групі вагітних високого ризику хромосомної патології плода).

Журналіст. Як у медичній генетиці використовують стовбурові клітини?

Цитогенетик. Вихідним матеріалом стовбурових клітин слугували лише людські ембріони. Наразі можна використовувати й аутоцитани пацієнта — мезенхімальну бурю жирову тканину. Застосування стовбурових клітин у різних галузях медицини дійсно демонструє ефективність та перспективу. Так, нещодавно донецькі кардіохірурги отримали позитивний досвід із застосування стовбурових клітин у комплексній терапії інфаркту міокарда. Було помічено, що стовбурові клітини проникають до вогнища інфаркту, де відбувається їх подальша диференціація у міокардіоцити, клітини коронарних кровоносних судин та провідної системи з подальшим морфологічним та функціональним відновленням ураженої ділянки. Незабаром функція медичних працівників полягатиме лише у вирощуванні необхідних стовбурових клітин для конкретних пацієнтів та їхній подальшій імплантації.

Можливо, це перебільшення, але в будь-якому випадку чимало новітніх методів діагностики та лікування будуть так чи інакше пов'язані саме з досягненнями медичної генетики. Як показує час, рано чи пізно фантастика стає буденною практикою, головне, щоб усе нове було корисним та безпечним.

Журналіст. Який вплив радіації на генотип людини?

Радіогенетик. Живий організм дуже чутливий до дії іонізуючої радіації. Чим вище на еволюційних сходах стоїть живий організм, тим він більш радіочутливий. «Стійкість» клітини до іонізуючого опромінення залежить одночасно від низки причин: від обсягу генетичного матеріалу, активності енергозабезпечуючих систем, співвідношення ферментів, інтенсивності утворення вільних радикалів Н і ОН. Організм людини, як досконала природна система, ще більш чутливий до радіації. Якщо людина перенесла загальне опромінення дозою 100-200 радій, то у неї через кілька днів з'являються ознаки променевої хвороби в легкій формі. Великі дози при тривалому опроміненні можуть викликати незворотне ураження окремих органів або всього організму.

На підставі досліджень з радіогенетики можна розробити систему захисту людей від іонізуючої радіації.

При вивченні дії радіації на живий організм були визначені наступні особливості:

1. Дія іонізуючих випромінювань на організм не відчутна людиною. У людей відсутній орган чуття, який сприймав би іонізуюче випромінювання.
2. Дія від малих доз може додаватися або накопичуватися.
3. Випромінювання діє не тільки на даний живий організм, але і на його нащадків - це так званий генетичний ефект (зміна генотипу).
4. Різні органи живого організму мають свою чутливість до опромінення. При щоденному впливі дози 0,002-0,005 Гр вже настають зміни в крові.
5. Не кожен організм у цілому однаково сприймає опромінення.
6. Опромінення залежить від частоти.
7. Одноразове опромінення у великій дозі викликає більш глибокі наслідки, ніж фракційне.

Також, за даними Інституту гігієни та медичної екології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, за останні п'ять років в Україні спостерігається ріст показника захворюваності дітей за рахунок хвороб органів дихання. Загалом, усі роки після аварії відзначаються зростанням загальної захворюваності дітей, поширенням захворювань нервової системи, ендокринної, травної, дихальної та серцево-судинної систем, пухлинних захворювань, патології щитовидної залози, імунодефіциту (у 2-2,5 рази). Збільшується кількість дітей-інвалідів, немовлят із природженими аномаліями розвитку й рідкісними формами генетичних аномалій (15-20 випадків на кожні 100 дітей).

Імовірність захворювання на рак крові внаслідок опромінювання ембріона, плода ще в утробі матері в чотири рази вища, ніж за такого самого рівня опромінювання молодого чоловіка у віці 11-24 роки. Імовірність для малюка народитися з аномаліями починається в разі отримання матір'ю лише 2 мЕв за час вагітності на ділянку живота.

Особливу тривогу викликає порушення репродуктивної функції (тимчасова або постійна стерильність жінок і, особливо, чоловіків фертильного віку), гормональний дисбаланс у дівчат, зниження народжуваності, збільшення смертності, у тому числі дитячої, особливо через природжені вади розвитку, зменшення кількості працездатного населення.

Результати досліджень свідчать про дворазове збільшення швидкості мутацій серед опромінених сімей.

Порушення генетичного апарату несе в собі потенційну небезпеку злоякісних ушкоджень і передавання нащадкам різних аномалій. Це насамперед лейкози, пухлини, генні мутації, які виявляються у вигляді спонтанних викиднів, розумової відсталості, підвищеної смертності плода, немовлят, збільшення частоти вроджених вад.

Тому так важливо додержуватися правил радіаційної безпеки і протипроменевого захисту пацієнтів і медичного персоналу в разі будь-якого застосування іонізуючого випромінювання, з обережністю (винятково за показанням) застосовувати іонізуюче випромінювання для діагностики, по можливості замінюючи його на безпечніші методи.

Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України підрахував, що внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС постраждало близько п'яти мільйонів громадян. Сьогодні на забруднених територіях розташовано майже 2,3 тисячі населених пунктів України. Статус постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи в Україні мають два мільйона осіб.

На думку фахівців, за 30 років, що минули після аварії на ЧАЕС, радіаційний стан територій, які зазнали радіоактивного забруднення, поліпшився. Проте заходів з деактивації було недостатньо. Причина — відсутність систематичної програми подолання наслідків радіоактивного забруднення.

Міжнародні фахівці констатують, що нині Україна не має достатніх коштів для фінансування програм, необхідних для захисту населення. І що радіаційне опромінення людей, які живуть на забруднених територіях, ймовірно, зростатиме. А дози радіації, отримані малолітніми дітьми, впливатимуть на стан їхнього здоров'я ще десятиліттями

Журналіст: *Як конкретно виглядає застосування напрацювань медичної генетики в клініці спадкових хвороб?*

Лікар-генетик 1. Раннє виявлення спадкових захворювань допомагає сформувавши правильну профілактичну та терапевтичну тактику. Наведу приклад: гемолітична анемія, зумовлена вродженим дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, — спадкове захворювання, асоційоване з X-хромосомою, тому на нього хворіють чоловіки. Дебют захворювання у вигляді гострого гемолітичного кризу можливий у будь-якому віці. Хвороба дає про себе знати після прийому певних лікарських засобів — сульфаніламідів, нестероїдних протизапальних засобів тощо чи вживання у їжу кінських бобів. Якщо у пацієнта вчасно діагностувати цю хворобу, застерегти його від прийому деяких лікарських засобів та кінських бобів, обов'язково прописати цю інформацію в його персональних медичних документах, визначити графік диспансеризації, можна взагалі запобігти клінічному розвитку цієї нозології й людина може прожити все життя практично здоровою.

Журналіст. *Чи є сенс усім пацієнтам, яким мають прописати зазначені вище лікарські засоби, призначати відповідні молекулярно-генетичні обстеження?*

Фармакогенетик. Якби від цього не було б реальної користі для пацієнтів, то у США такі дослідження не внесли б до переліку рекомендованих планових обстежень. Так, у США до інформації для пацієнтів щодо лікарських засобів з відомим фармакогенетичним ефектом внесено відомості про необхідність проведення відповідного молекулярно-генетичного дослідження перед застосуванням препарату. Таке рішення було прийняте FDA (Food and Drug Administration — Управління з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів) — головним регуляторним органом. Це рішення у недалекому майбутньому може бути прийняте і в ЄС. В Україні поки що це питання перебуває на стадії обговорення.

Поговоримо ще про один «виробничий» напрямок фармакогенетики — створення індивідуальних лікарських засобів — для конкретного пацієнта, саме «під його захворювання». Наприклад, якщо визначити причину біохімічних порушень в уражених клітинах при певному захворюванні, можна шляхом спрямованого пошуку створити індивідуальний препарат-антагоніст, діюча речовина якого впливала б лише на хворі клітини. Саме тому такі препарати все частіше створюються та застосовуються в онкологічній практиці. Кожна пухлина має виняткові індивідуальні характеристики, тому й препарат потрібно створювати, враховуючи індивідуальні особливості конкретного пацієнта. Однак поки що подібна практика лише починає застосовуватись в онкологічних клініках Європи та США.

Також медична генетика причетна до отримання *новітніх препаратів* методами генної інженерії, коли в геном того чи іншого мікроорганізму штучно вбудовується ген людини, відповідальний за синтез певного білка чи ферменту. У результаті отримують мікроорганізм, який синтезує необхідні нам ферменти чи інші речовини. Таким шляхом, наприклад, створюють сучасні тромболітичні лікарські засоби, рекомбінантні інтерферони, інсулін.

Журналіст. Чи можна лікувати патологію «вимкненням» чи «вирізанням» фрагментів геному?

Цитогенетик 2. Генотип людини — вкрай складна стабільна і водночас динамічна структура. Її «автор» — еволюція, а можливо, і не лише... ДНК — це не чистий записник, з якого можна вирвати чи навпаки, вклеїти сторінку, від чого його зміст не зміниться. Генотип — це Велика книга, і відсутність у ній хоча б одного речення може кардинально змінити зміст. Так само не можна вносити будь-які правки — маю на увазі теорію щодо спадкового матеріалу людини, коли можна буде вбудовувати «корисні гени», які скоригують певні фізіологічні дефекти чи позбавлять організм від захворювання. Якщо подібне і стане можливим, то слід буде дуже добре подумати, перш ніж застосовувати цей метод на практиці. Повністю передбачити наслідки практично неможливо, будемо сподіватись, що відповідні дослідження принесуть людям лише користь. Тому про лікування пацієнта «генами» поки що не йдеться.

Журналіст. Навіщо потрібен генетичний паспорт?

Лікар-генетик 2. Термін «генетичний паспорт» з'явився ще в 2003 році, коли геном людини був стовідсотково розшифрований, але наукового доказу ще не мав. Генетичний паспорт людини являє собою сукупність даних про присутність в його геномі конкретних точкових змін (мутацій, поліморфізмів). Ця інформація може бути отримана в ході аналізу ДНК, і вона відображається певною комбінацією літер і цифр. Наведена в генетичному паспорті генетична інформація є універсальною, її може зрозуміти генетик будь-якої країни. У генетичному паспорті відображається інформація про незначу частку ДНК людини — в ньому зазначені результати аналізу всього 16-ти ділянок ДНК. Але для того, щоб ідентифікувати конкретну людину цієї інформації виявляється більш ніж достатньо. По суті, генетичний паспорт людини — це «генетичний відбиток пальця».

Генетичний паспорт робить можливим встановлення ступеня схильності пацієнта до таких захворювань, як цукровий діабет, інфаркт міокарда, онкологічні захворювання, остеопороз, атеросклероз, тромбофілія. А от, наприклад, знання про те, які гени дають можливість спортсменам досягти особливих видатних результатів, дозволяє шукати їх у молоді, тим самим відбираючи для занять професійним спортом тих, хто до цього схильний.

Можна з певністю передбачити, що вже через 3-5 років такий паспорт може стати достатньо повним, і навіть вичерпним, хоча коштувати буде це досить дорого. І тоді в медицині будуть задіяні генні технології людини, що ліквідують неповноцінність генів – генна терапія і генна хірургія. А для блокування інфекційних хвороб буде використана навіть генна вакцинація. Це цілком реальні напрями, хоча поки що вони на межі фантастики.

Журналіст. Які дослідження в галузі медичної генетики проводяться в Україні?

Учений-генетик. В Україні, і зокрема в установах Академії медичних наук приділяється велика увага розвитку медико-генетичних досліджень у розробці генних, клітинних і тканинних технологій. Ці дослідження проводяться у тісній творчій співпраці з Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України, із зарубіжними науковими установами. Зупинюся лише на деяких з них.

Проводяться молекулярно-генетичні дослідження експресії основних генів, асоційованих із розвитком лейкемії. Це дозволяє проводити діагностику злоякісних захворювань кровотворної системи.

Спільно з Інститутом молекулярної біології та генетики створюється банк ДНК хворих на найбільш поширені генетичні хвороби, проводиться вивчення розповсюдженості мажорних мутацій в Україні, впровадження молекулярно-генетичної антенатальної діагностики.

Створено найпотужніший у Східній Європі Центр трансплантації кісткового мозку. Це авангардний розвиток генетичної медицини.

З ініціативи телеканалу «Україна» вчені-генетики взяли зразки ДНК у жителів по всій Україні - від Слов'янська до Ужгорода, від Одеси до Чернігова. У генетичному дослідженні взяли участь, як пересічні громадяни з різних куточків України, так і багато відомих українців: Олег Скрипка, Остап Ступка, Руслана Писанка, Василь Вірастюк, Альона Вінницька, Олександр Пономарьов та інші.

У рамках проекту «ДНК-портрет нації» телеканал «Україна» залучив до співпраці вченого-генетика зі світовим ім'ям - Пітера Форстера з Великої Британії. В даний час він веде наукову діяльність в Кембріджському університеті і очолює лабораторію в Німеччині, рівень відповідальності якої настільки високий, що навіть місце розташування її засекречено. Основний напрямок роботи цієї лабораторії - криміналістичні ДНК-експертизи. Ця лабораторія є супервайзером роботи інших центрів з генетичних досліджень по всій Європі - вчені цієї лабораторії визначають європейські стандарти ДНК-

досліджень. Саме до Німеччини і були відправлені зразки ДНК українців для подальшого вивчення.

За результатами дослідження ДНК-проб українців були виділені наступні пріоритетні напрямки розвитку української нації: Рекомендуємо переглянути цей документальний фільм.

<https://www.youtube.com/watch?v=Q7tWfDBI9> ДНК –портрет нації .

Учитель. Сьогодні на уроці ми познайомилися з різними напрямками медичної генетики. Розширили світогляд про методи медичної генетики, що використовуються у діагностиці різних патологічних захворювань, що передаються у спадок, і їх профілактики. Сподіваюся, що знання, отримані сьогодні на уроці-конференції, знадобляться вам у житті.

Список використаних інформаційних джерел

1. Андріанов В. Л. Біологія. Розв'язування задач з генетики /В. Л. Андріанов. – Київ: Либідь, 1995. – 79 с.
2. Барна І. В. Біологія. Методика розв'язування задач: Навчальний посібник /І. В. Барна. – Тернопіль: Мандрівець, 2009. – 216 с.
3. Бердишев Г. Д. Медична генетика /Г. Д. Бердишев, І. Ф. Криворучко. – К.: Вища шк., 1993. – 336 с.
4. Бердишев Г. Д. Медична генетика: навч. посібник для студ. мед. училищ /Г. Д. Бердишев, І. Ф. Криворучко. – К.: Вища шк., 1993. – 143 с.
5. Бердишев Г. Д. К вопросу о синтетической теории нормального и аномального развития человека /Г. Д. Бердишев //Генетика аномалий развития. – К.:Наук. думка, 1986. – С.4-6.
6. Бочков Н. П. Наследственность человека и мутагены внешней среды /Н. П. Бочков. – М.: Медицина, 1989. – 269 с.
7. Бочков Н. П. Медицинская генетика /Н. П. Бочков. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.
8. Бочков Н. П. Клиническая генетика: учебник для вузов /Н. П. Бочков. – М.: ИД ГЭОТАР-МЕД, 2004.
9. Бужієвська Т. І. Основи медичної генетики /Т. І. Бужієвська. – К.:Здоров'я, 2001. – 135 с.
10. Відкриті та нестандартні уроки біології у 11 класі /Упоряд. К. М. Задорожний. – Х.: Вид. група «Основа», 2006. – 224 с.- (Б-ка журн. «Біологія»; Вип. 2 (38).
11. Використання ігрових технологій під час вивчення біології /Уклад. К.М. Задорожний. – Х.: Вид. група «Основа», 2010. – 141 с. – (Б-ка журн. «Біологія»; Вип. 2 (86).
12. Глаголев С. М. Морфогенез – величайшая загадка биологии /С. М. Глаголев //Биология в школе. – 2001. - №8. - С. 5-13.
13. Гордієнко І. Ю. Практичні підходи до пренатальної діагностики вродженої та спадкової патології /І. Ю. Гордієнко //Мистецтво лікування. - 2008. - №37. - С. 27-31.

14. Госсет Д. Природжені вади розвитку /Д. Госсет, Е. Гуревич. - Посібник з гінекології та акушерства університету Дж. Хопкінса. - 2-е вид. 2002. - С. 179-189.
15. Зукин В. Пренатальный генетический скрининг в современной фетальной медицине /В. Зукин //З турботою про жінку. - 2009. - №7. - С. 10-13.
16. Киселев Л.Л. Геном человека и биология XXI века /Л.Л. Киселев //Вестник РАН. – Т. 70. - №5. – 2000. – С. 312.
17. Козленко О.Г. Моделювання стрічки часу «Розвиток природничо-наукових знань» з використанням синхроністичної таблиці /О.Г. Козленко //Біологія і хімія в рідній шк. – 2017. - №2.- С. 33-37.
18. Кулікова Н. А. Медична генетика /Н. А. Кулікова, А. Є. Ковальчук.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. - 376 с.
19. Кулікова Н. А. Практикум з медичної генетики /Н. А. Кулікова. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – 135 с.
20. Лук'янова І. С. Вроджені вади розвитку: пренатальні та постнатальні аспекти /І. С. Лук'янова, Г.Ф. Медведенко, І. А. Журавель, Я. О. Сопко //Мистецтво лікування. - 2008. - №37. - С. 24-26.
21. Медична біологія: підручник для ВНЗ III-IV рівнів викладання /За ред. В. П. Пішака, Ю. І. Бажори.- Вінниця: Нова книга, 2004 – 656 с.
22. Ніколайчук В. І. Збірник задач з генетики /В. І. Ніколайчук, Б. Б. Надь. – Ужгород, 2001. – 177 с.
24. Путинцева Г. Й. Медична генетика: Підручник. – 2-е вид., перероб. та доп. /Г. Й. Путинцева.- К.: Медицина, 2008. – 392 с.
25. Раимова Е. К. Генотипический и фенотипический полиморфизм /Е. К. Раимова, В. Н. Мишакова, Е. М. Нефедова //Биология в школе. – 2011. – №8. -С. 14-17.
26. Раимова Е. К. Генотипический и фенотипический полиморфизм /Е. К. Раимова, В. Н. Мишакова, Е. М. Нефедова //Биология в школе. – 2011. – №10. - С. 3-9.
27. Самин Д. Геном человека /Д. Самин //Вестник РАН. - Т. 70. - №5. – 2000. – С. 412.
28. Тимофеев-Ресовский Н. В. О генетическом полиморфизме в популяциях /Н. В. Тимофеев-Ресовский, Ю. М. Свирежев //Генетика. – 1967. - №10.- С.10-14.
29. Упатова І.П. Біологія. 11 клас. Зошит для лабораторних і практичних робіт (Профільний рівень) /І.П. Упатова. – Х.: Вид-во «Ранок», 2011. – 128 с.
30. Хрисанфова Е. Н. Антропология /Е. Н. Хрисанфова, И. В. Перевозчикова. – М.: Изд-во МГУ «Высшая школа, 2002. – 358 с.
31. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні. Наказ МОЗ України №34 641/84 від 31.12.2003.
32. <http://www.mediline.lviv.ua>

Генетичний глосарій

Аберації – зміни структури хромосом. Можуть виникнути в результаті втрати частини хромосоми (делеція), подвоєння частини хромосоми (дуплікація), відриву і повороту частини хромосоми на 180° (інверсія).

Аутосома – будь-яка нестатева хромосома.

Алель – один із можливих альтернативних варіантів гена, який відрізняється від інших варіантів певними особливостями нуклеотидного складу:

- **домінантний** - алель наявності однієї копії якого достатньо для прояву певної генотипної ознаки;
- **мутантний** – варіант гена, який несе патологічну мутацію;
- **нормальний** (дикого типу) – варіант гена, функція якого не змінена;
- **рецесивний** – алель, фенотипний прояв якого здійснюється тільки в гомозиготному стані і пригнічується домінантним алелем.

Аненцефалія – повна або майже повна відсутність головного мозку.

Анеуплоїдія – мутація у вигляді порушення (збільшення або зменшення) нормальної кількості хромосом.

Анкілоз – нерухомість суглобів.

Аплазія – природжена відсутність органа.

Амніон – оболонка, що містить рідину, в якій знаходиться ембріон.

Ампліфікація – збільшення числа копій певного фрагмента ДНК (наприклад, на основі полімеразної ланцюгової реакції).

Арахнодактилія – довгі, тонкі пальці кистей і стоп.

Гамета – зріла статеві клітина (яйцеклітина або сперматозоїд) з гаплоїдним набором хромосом.

Гаплоїд – особина, яка містить одинарний набір хромосом (n - число хромосом).

Гаметопатії – це патологія гамет (мутації генів, хромосом), будь-які ушкодження яйцеклітини і сперматозоїда під час ово- і сперматогенезу до запліднення.

Гаплотип – комбінація конкретних алелів щільно зчеплених генів (локусів) на одній хромосомі.

Гемізиготність – відсутність одного з двох алелей у певному локусі.

Ген – сегмент ДНК, транскрибована ділянка молекули ДНК, послідовність якої вбирає в себе всю інформацію, необхідну для синтезу одного поліпептиду або РНК. Основний матеріальний елемент спадковості.

Генетична карта – схематичне зображення розташування послідовності хромосомних генів у групах зчеплення.

Генетичний маркер – поліморфна ділянка ДНК чітко визначеної локалізації, різноманітні алелі якої дозволяють диференціювати різні за походженням хромосоми й аналізувати їх розходження у родоводі.

Генетичний моніторинг – відслідковування за генетичними процесами в популяціях людей.

Генетичний ризик – імовірність появи певного спадкового захворювання в особи, що консультиється, або у її нащадків.

Генетичний тягар – сукупність несприятливих генів, успадкування людьми від попередніх поколінь, а також таких, що виникають в результаті мутації у кожному поколінні.

Генна терапія – сукупність біотехнологічних і медичних підходів, спрямованих на внесення змін у генетичний апарат соматичних клітин людини з метою лікування.

Генокопія – клінічний синдром, який маскується під відоме спадкове захворювання з установленим генетичним дефектом, але зумовлений пошкодженням іншого гена.

Геном – основний гаплоїдний набір хромосом: а) сукупність всіх генів певного біологічного виду; б) повна генетична система окремої клітини або певного організму.

Генотип – генетична конституція індивідуального організму, сукупність генів, що визначають розвиток генотипної ознаки або низки ознак організму.

Генофонд – сукупність генів популяції, яка характеризується певною їх частотою.

Гетерозигота – носій двох різних алелів у певному локусі.

Гетерозиготність – поява двох різних алелів у певному локусі.

Гібрид – організм, який містить ознаки і властивості генетично різних батьківських форм.

Гібридизація – взаємодія комплементарних ланцюгів ДНК (або ДНК і РНК), яка призводить до утворення дволанцюгової молекули:

- **got** (слот) – гібридизація – модифікація Саузерн-блоттингу, при якій проводиться гібридизація з ДНК-зондом молекул ДНК (РНК), нанесених на фільтр у вигляді округлих або витягнутих плям;

- **in situ** – реакція гібридизації міченого ДНК або РНК-зонда з денатурованою хромосомною ДНК клітин на гістологічних препаратах;

- **FISH** (fluorescent in situ hybridization) – модифікація гібридизації in situ з використанням мічених флуорохромами ДНК-зондів;

- **гістони** – ядерні (хромосомні основні) білки, які утворюють комплекс з молекулою ДНК і беруть участь у формуванні і підтриманні структури хромосом.

Гіпертрихоз – надмірний ріст волосся.

Гіпотрихоз – недостатній ріст волосся.

Гомозигота – носій двох однакових алелів у певному локусі.

Гомозиготність – наявність двох однакових алелів у певному локусі.

Гомологічні хромосоми – хромосоми (чи їх сегменти), ідентичні за структурою локусів, що входять до їх складу; хромосоми однієї пари.

Делеція – хромосомна чи генна, при якій втрачається певна ділянка хромосоми чи гена.

Диплоїд – клітина, тканина чи організм, що мають два набори хромосом.

Домінантний – алель або ознака, що проявляється в гетерозиготі.

Допплерографія – метод, за допомогою якого діагностують єдину функціональну систему мати – плацента – плод, яка забезпечує нормальний

перебіг вагітності, ріст і розвиток плода. За допомогою цього методу діагностують навіть незначні відхилення у кровообігу.

Екзон – кодуюча ділянка гена, яка зберігається в молекулі зрілої мРНК.

Експресивність – ступінь фенотипного прояву патологічної ознаки (захворювання) у носія мутантного гена.

Експресія (гена) – перехід гена в активний стан, при якому відбувається реалізація записаної в ньому генетичної інформації, призводить до синтезу первинних молекулярних продуктів гена – РНК і білка.

Ембріопатії – порушення розвитку ембріона з 1-ї доби до 3-го місяця внутрішньоутробного розвитку.

Епісома – генетичний елемент (молекула ДНК), який існує або як інтегрована частина молекули ДНК хазяїна, або як молекула ДНК, що реплікується незалежно (плазміда), не пов'язана з хромосоною клітини.

Епістаз – взаємодія неалельних генів, при якій алель одного гена пригнічує дію алелів інших генів.

Зонд – мічена радіоізотопом або флуорохромом молекула ДНК (РНК), яка гібридує з комплементарною ділянкою геномної ДНК або РНК.

Зчеплення – одночасне успадкування двох або більше генів, локалізованих на одній хромосомі.

Імпринтинг – маркування ДНК на епігенетичному рівні, що відбувається під час гаметогенезу і спричинює стійкі модифікації експресії гомологічних генів.

Інбридинг – шлюб між індивідуумами, які знаходяться у близькому генетичному родинному зв'язку.

Інтрон – некодуючі нуклеотидні послідовності в еукаріотичній ДНК, що поділяють на частини ген.

Каріотип – диплоїдний хромосомний набір соматичної клітини чи організму, що характеризується числом, розміром та конфігурацією хромосом.

Картування – визначення локалізації генетичних елементів на хромосомі:

- **генетичне** – визначення розміщення гена, що вивчається, щодо інших локусів у певній хромосомній ділянці;

- **фізичне** – встановлення точної послідовності сайтів і фізичної відстані між ними у визначеній хромосомній ділянці.

Код генетичний – система запису генетичної інформації ДНК.

Кодон – одиниця спадкової інформації, тринуклеотидна послідовність у складі ДНК і мРНК, яка кодує певну амінокислоту в поліпептиді або визначає завершення трансляції.

Коефіцієнт інбридингу – ймовірність того, що два гени в певному локусі ідентичні за походженням.

Клонування гена – розміщення виділеного гена (фрагмента ДНК) в геном реципієнтної клітини, з наступною багаторазовою реплікацією й отриманням великої кількості копій гена, що вивчається у складі даної клітинної системи.

Криптохорізм – затримка яєчка на його природному шляху спускання в калитку.

Кросинговер – обмін ділянками ДНК, який відбувається між гомологічними хромосомами в мейозі: *нерівний* – обмін нерівноцінними ділянками ДНК внаслідок неправильного спарювання гомологічних хромосом у мейозі.

Кросовери – гібридні особини F_2 , що утворилися в результаті кросинговеру за певними генами.

Леталь – генна чи хромосомна мутація, що викликає загибель організму (всіх носіїв при домінантності чи гомозиготних носіїв при рецесивності).

Медико-генетичне консультування – особлива форма спеціалізованої медичної допомоги, спрямованої на запобігання появи повторних випадків спадкових хвороб у сім'ях.

Мікромелія – аномальне зменшення або укорочення кінцівок.

Мікроцефалія – аномальне зменшення голови.

Мозаїцизм – поява в організмі генетично відмінних популяцій клітин, що містять різні геноми: *гонадний* – вміст в особі двох генетично різних популяцій статевих клітин (нормальної і мутантної), що зумовлено виникненням мутації в одній з клітин-попередників на ранній стадії гаметогенезу; *соматичний* – поява в соматичній тканині, крім нормальних клітин, популяції клітин з мутантною ДНК, що зумовлено виникненням мутації в одній з соматичних клітин на постзиготичній стадії розвитку.

Монозиготні близнюки – близнюки, які походять від однієї зиготи.

Мутагени – чинники, що викликають мутації.

Мутант – особа, в якій захворювання виникло внаслідок нової мутації в гаметах батьків або в зиготі на перших стадіях її розвитку.

Мутація – стійка зміна генетичного апарату, що виникає раптово та призводить як до переходу гена з одного алельного стану до іншого, так і до різних змін кількості чи будови хромосом.

Мутовання – процес, унаслідок якого в генетичній програмі з'являються зміни, що успадковуються.

Ознаки, обмежені статтю - генетично зумовлені ознаки, що фенотипно проявляються в особин однієї статі.

Панміксія – вільне, випадкове схрещування особин у межах популяції.

Пенетрантність – частота фенотипного прояву гена, яка вимірюється частотою появи ознаки в популяції.

Плейотропія – здатність гена одночасно впливати на декілька ознак організму. Властива більшості генів.

Полігенні ознаки – ознаки, що кодуються багатьма генами, кожний з яких окремо незначно впливає на ступінь прояву ознаки.

Полідактилія (багатопалість) – збільшення кількості пальців на кистях чи стопах.

Поліморфізм – наявність у популяції кількох форм гена.

Поліплоїд – клітина, тканина чи організм, що має три чи більше наборів хромосом.

Популяція – сукупність організмів одного виду, що протягом довгого часу (великої кількості поколінь) проживають на певній території, можуть вільно

схрещуватися, проте відокремлена від сусідніх сукупностей однією з форм ізоляції.

Пробанд – хвора чи здорова особа, яка звернулася за допомогою до лікаря-генетика, та від якої починає складатися родовід.

Птеригій (птеригіум) – природжена товста складка шкіри на боковій поверхні шиї.

Рецесивний ген – ген, який не експресується в присутності домінантного алеля.

Родовід – схема, що демонструє спорідненість між членами однієї родини в двох чи більше поколіннях.

Сантиморганіда (сМ) – одиниця генетичної відстані між локусами; 1сМ відповідає частоті рекомбінаційних подій між локусами 1% і еквівалентна 1 млн. п.о.

Сегрегант – індивід, що отримав патологічний ген за спадковістю.

Сегрегація – розходження серед батьківських хромосом, певних хромосомних сегментів або алелів конкретних генів (маркерів), а також розходження в нащадків тих або інших фенотипних ознак, отримання мутантних генів від батька.

Секвенування – визначення послідовності нуклеотидів у молекулі ДНК або послідовності амінокислот у молекулі білка.

Сибси – брати та сестри пробанда.

Синдактилія – зрощення двох чи більше пальців частково або повністю.

Трисомія – наявність додаткової хромосоми в каріотипі, внаслідок чого в ядрі соматичної клітини є три гомологічні хромосоми будь-якої пари.

Фенокопія – клінічний синдром, який маніфестується під маскою визначеного спадкового захворювання, але має іншу (негенетичну) природу.

Фенопатії – порушення розвитку плода з 3-го місяця онтогенезу до кінця вагітності.

Фенотип – сукупність зовнішніх і внутрішніх ознак організму, які контролюються певними генами у взаємодії з чинниками середовища.

Хроматиди – дві подовжені субодиниці дуплікованої хромосоми, що візуалізується в мітофізі та мейозі.

Хроматин – речовина хромосом, комплекс ДНК з білками в ядрах клітин.

Хромосома – гіперспіралізована молекула ДНК у комплексі з ядерними білками-гістонами, яка складає дискретну одиницю геному в ядрі клітини і містить гени:

- **аутосома** – нестатева хромосома;
- **мутантна** – така, що містить мутацію в певному локусі;
- **статева** – одна з пари хромосом X і Y, які детермінують стать (XY – чоловіча, XX – жіноча);
- **рекомбінантна** – утворюється в результаті рекомбінації (кросинговеру) в мейозі і складається з фрагментів хромосом, які мають різне генетичне походження.

Хромосомний набір – сукупність хромосом у ядрі статевої чи соматичної клітини.

Хромосомні аберації – різні зміни структури хромосом (нестачі, транс локації, інверсії, дуплікації).