

Министерство сельского хозяйства и продовольствия
Республики Беларусь

Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия
ветеринарной медицины

С. Е. Базылев, В. В. Скобелев

ГЕНЕТИКА С ОСНОВАМИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Учебно-методическое пособие для практических и
семинарских занятий студентов по специальности
1-74 03 05 «Ветеринарная фармация»



Витебск
ВГАВМ
2019

УДК 636.082.12 : 615
ББК 28.04
Г34

Рекомендовано к изданию методической комиссией биотехнологического факультета УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» от 26 сентября 2019 г. (протокол № 1)

Авторы:

кандидат биологических наук, доцент. *С. Е. Базылев*;
кандидат сельскохозяйственных наук, доцент *В. В. Скобелев*

Рецензенты:

кандидат биологических наук, доцент *Н. В. Румянцев*;
кандидат сельскохозяйственных наук, доцент *В. Н. Минаков*

Генетика с основами фармакогенетики : учеб. – метод. пособие для Г34 практических и семинарских занятий студентов по специальности 1-74 03 05 «Ветеринарная фармация» / С. Е. Базылев, В. В. Скобелев – Витебск : ВГАВМ, 2019. – 88 с.

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с учебной (базовой) программой по дисциплине «Генетика с основами фармакогенетики» для студентов биотехнологического факультета по специальности 1-74 05 05 «Ветеринарная фармация» и содержит методические указания по выполнению практических и семинарских занятий.

УДК 636. 082.12 : 615
ББК 28.04

© УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2019

СОДЕРЖАНИЕ

	Введение	4
<i>Тема 1.</i>	Цитологические основы наследственности	6
<i>Тема 2.</i>	Молекулярные основы наследственности	10
<i>Тема 3.</i>	Закономерности наследования признаков при половом размножении. Моногенное и полигенное наследование признаков	17
<i>Тема 4.</i>	Взаимодействие неаллельных генов	22
<i>Тема 5.</i>	Хромосомная теория наследственности	26
<i>Тема 6.</i>	Генетика пола	29
<i>Тема 7.</i>	Мутационная изменчивость	34
<i>Тема 8.</i>	Модификационная изменчивость	42
<i>Тема 9.</i>	Генетические основы онтогенеза и индивидуальная чувствительность к лекарствам	45
<i>Тема 10.</i>	Генетика популяций	48
<i>Тема 11.</i>	Генетика микроорганизмов	50
<i>Тема 12.</i>	Основы биотехнологии	52
<i>Тема 13.</i>	Фармакогенетика: основы, современное состояние и перспективы развития	65
<i>Тема 14.</i>	Наследственный полиморфизм ферментов и генов, биотрансформации лекарств	68
<i>Тема 15.</i>	Фармакогенетика аномалий и болезней с наследственной предрасположенностью	73
	Словарь терминов	76
	Тематика рефератов и сообщений	83
	Список литературы	85
	Приложение	87

ВВЕДЕНИЕ

Учебно-методическое пособие по проведению практических и семинарских занятий разработано в соответствии с программой курса «Генетика с основами фармакогенетики». Оно должно помочь будущим ветеринарным фармацевтам получить всесторонние знания о закономерностях наследования качественных и количественных признаков сельскохозяйственных животных, о генетических процессах в популяциях, о современных направлениях развития генетики и фармакогенетики.

Данное пособие предусматривает выполнение заданий, позволяющих студентам овладеть методом гибридологического анализа, проводить оценку влияния лекарств на индивидуальные организмы сельскохозяйственных животных.

Цель дисциплины – ознакомить студентов с современным состоянием общей и ветеринарной генетики, фармакогенетики, дать теоретические и практические знания в области генетической диагностики и профилактики наследственных аномалий и болезней с наследственной предрасположенностью, влияния лекарственных препаратов на организм животного.

Курс «Генетика с основами фармакогенетики» опирается на знания, полученные при изучении неорганической и аналитической химии, физики с основами биофизики, органической и биологической химии, анатомии, цитологии, гистологии и эмбриологии, физиологии и этологии, зоологии и экологии животных.

При изучении дисциплины студенты **должны знать**:

- основные закономерности изменчивости и наследственности, этапы развития современного состояния фармакогенетики, методы диагностики, профилактики распространения генетических аномалий и повышения наследственной устойчивости животных к заболеваниям;

- иметь представление о мутационной изменчивости, генетике индивидуального развития, генетике популяций, генетических основах иммунитета, фармакогенетике, некоторых генетических аномалиях и болезнях с наследственной предрасположенностью;

- владеть методами биометрической обработки и анализа данных экспериментальных исследований, гибридологического, цитогенетического, биохимического и генеалогического анализов;

- генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам;

- медико-генетические, биохимические, фармакологические методы, используемые в фармакогенетике.

Усвоив курс «Генетика с основами фармакогенетики», студент **должен знать**:

- роль наследственности и изменчивости в эволюции диких и домашних животных;

- строение и функцию наследственного материала и причины его изменчивости;

- генетические основы профилактики и лечения заболеваний у сельскохозяйственных животных;
- моногенный и полигенный контроль эффектов лекарственных средств;
- наследственную зависимость фармакокинетических и фармакодинамических процессов;
- методологию экспериментальных фармакогенетических исследований.

Должен уметь:

- определить наследование признаков у животных;
- устанавливать тип взаимодействия генов, определяющих проявление признака;
- определить частоту гена в популяции;
- прогнозировать вероятность проявления наследственных аномалий и болезней;
- использовать методы биометрии для обработки экспериментальных и статистических данных.

На изучение дисциплины «Генетика с основами фармакогенетики» по специальности 1- 74 03 05 «Ветеринарная фармация» отводится 98 часов, из них 50 аудиторных часов, в том числе 18 часов лекционных, лабораторных – 4 часа, практических занятий – 28 часов.

ТЕМА 1. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Цель занятия: изучить особенности основных видов деления клеток. Научиться анализировать кариограммы основных видов сельскохозяйственных животных, изучить основные виды кариотипов.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Строение клетки. Понятие об органоидах и включениях.
2. Химический состав, строение и биологическая роль ядра.
3. Химический состав и морфология хромосом. Гетерохроматин и эухроматин.
4. Понятие кариотипа. Закономерности хромосомных наборов в соматических и половых клетках. Примеры кариотипов основных видов сельскохозяйственных животных.
5. Митотический цикл. Биологическая сущность процессов, происходящих в интерфазе, профазе, метафазе, анафазе, телофазе.
6. Мейоз. Особенности профазы и метафазы редукционного деления.
7. Отличие мейоза от митотического деления.
8. Гаметогенез. Стадии гаметогенеза. Отличия овогенеза от сперматогенеза.

Теоретическая часть

Клетка – элементарная биологическая система, способная к самообновлению, самовоспроизведению и развитию.

Клетки подразделяются на растительные и животные, половые и соматические, прокариотические и эукариотические.

Основные функции ядра:

1. Хранение и передача генетической информации.
2. Регуляция всех процессов жизнедеятельности клетки.

Правила хромосом:

1. ***Правило постоянства*** – соматические клетки организма каждого вида имеют строго определенное количество хромосом (человек – 46).
2. ***Правило парности*** – каждая хромосома в диплоидном наборе имеет гомологичную, схожую по размерам, расположению центромеры и содержанию генов.
3. ***Правило индивидуальности*** – каждая пара хромосом отличается от другой пары размерами, расположением центромеры и содержанием генов.
4. ***Правило непрерывности*** – в процессе удвоения генетического материала новая молекула ДНК синтезируется на основе информации старой молекулы ДНК.

Совокупность хромосом соматической клетки, характеризующая организм данного вида, называется ***кариотипом***. Хромосомы подразделяются на ***аутосомы*** (одинаковые у обоих полов) и ***гетерохромосомы*** или ***половые хромосомы*** (разные у мужских и женских особей). Например, кариотип человека содержит 22 пары аутосом и 2 половые хромосомы (XX – у женщин и XY у мужчин).

Число хромосом у сельскохозяйственных животных: корова – 60, лошадь – 64, свинья – 38, овца – 54, собака – 78, кролик – 44.

Клеточный цикл – это период жизнедеятельности клетки с момента ее появления до гибели или образования дочерних клеток.

Митотический цикл включает интерфазу и собственно митоз.

Интерфаза подразделяется на три периода: пресинтетический (постмитотический) – G_1 , синтетический – S, постсинтетический (премитотический) – G_2 .

Митоз – это сложное упорядоченное деление соматических клеток, в результате которого из одной материнской образуются две дочерние клетки с диплоидным набором хромосом. Главная причина начала митоза – изменение ядерно-плазменного соотношения с 1/69 до 1/89.

Непрерывный процесс митоза подразделяется на 4 стадии: **профазу, метафазу, анафазу и телофазу**.

Мейоз – это деление соматических клеток половых желез, в результате которого образуются половые клетки (гаметы) с гаплоидным набором хромосом.

Мейоз протекает в два этапа: редукционное деление и эквационное. Каждое деление подразделяется на 4 фазы: профазы, метафазы, анафазы, телофазы.

Значение мейоза:

1. Поддержание постоянства числа хромосом.
2. Рекомбинация генетического материала, обусловленная кроссинговером и случайным расхождением гомологичных хромосом и хроматид к полюсам деления.

Патология мейоза. Основная патология мейоза – нерасхождение хромосом. Две стадии деления и поведение хромосом находятся под генетическим контролем. Известны мутации, нарушающие нерасхождение хромосом, которые приводят к потере хромосом.

Гаметогенез – процесс образования гамет мужских и женских половых клеток.

Яйцеклетки образуются в женских гонадах - яичниках. Сперматозоиды образуются в мужских гонадах - семенниках.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Различия между органоидами и включениями. Примеры включений.
2. Какие органоиды содержат ДНК?
3. В каких органоидах происходит синтез белка и синтез АТФ?
4. Перечислите формы хромосом.
5. Что такое теломера, центромера, плечо хромосомы?
6. Какой набор хромосом в соматических и половых клетках?
7. Чем различаются профазы митоза и профазы редукционного деления?
8. В чем заключаются различия между овогенезом и сперматогенезом?

Основные формируемые понятия: митоз, интерфаза, пресинтетический, синтетический и постсинтетический периоды, профазы, метафазы, анафазы, те-

лофаза, биологическое значение митоза, половое и бесполое размножение организмов, виды бесполого размножения, особенности полового размножения, партеногенез, мейоз, конъюгация и кроссинговер, диплоидный и гаплоидный наборы хромосом, овогенез, сперматогенез, механизм гаметогенеза.

Практическая часть

Задание 1. Составить таблицу 1 по характеристике фаз митоза (рисунок 1).

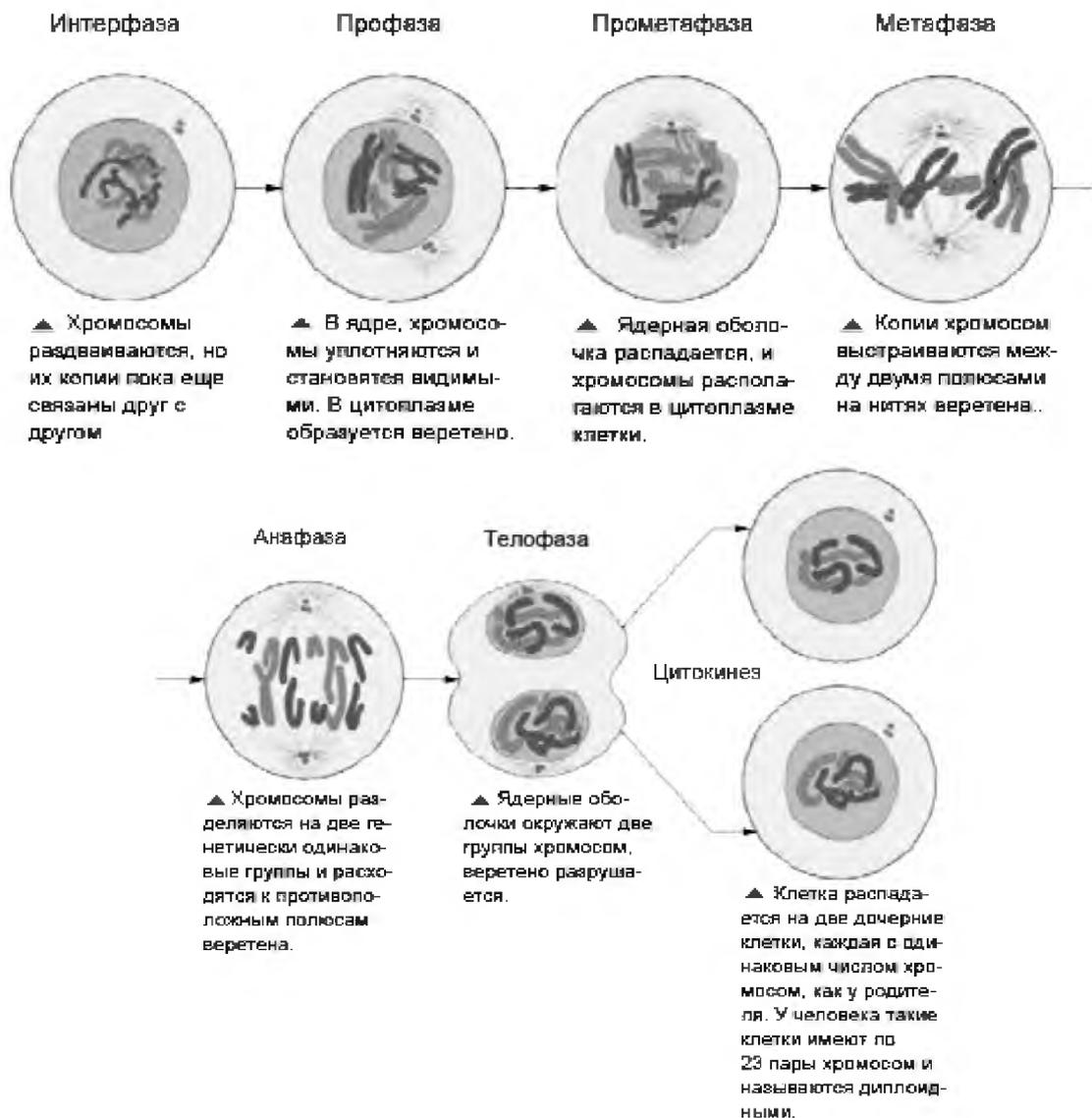


Рисунок 1 - Краткая характеристика и схемы основных фаз митоза [8]

Таблица 1 – Характеристика фаз митоза живой клетки

Название фазы	Изменения в ядре	Поведение хромосом	Митотический аппарат	Цитогенетическая характеристика ядра
Профаза				
Метафаза				
Анафаза				
Телофаза				

Задание 2. Зарисовать основные типы хромосом, обозначить центромеру, теломеру, плечо хромосомы (рисунки 2, 3).

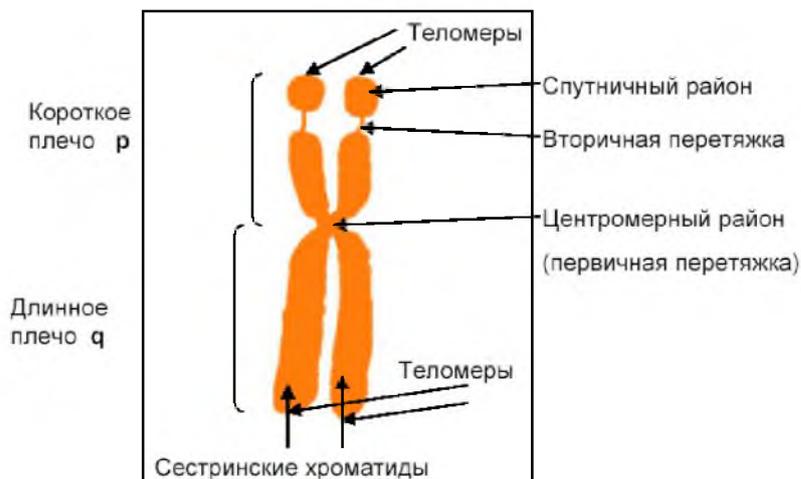


Рисунок 2 - Морфологическое строение хромосомы [10]



1, 7 — метацентрические (равноплечие); 2 — субметацентрическая (слабо неравноплечая); 3, 4, 5 — акроцентрические (резко неравноплечие); 6 — телоцентрическая (с терминальной центромерой); 8 — акроцентрическая со вторичной перетяжкой; 9 — спутничная; центромеры обозначены светлым кружком.

Рисунок 3 - Разные типы метафазных хромосом [18]

Задание 3. Составить характеристику кариотипов отдельных видов сельскохозяйственных животных по предложенным фотографиям кариограмм и заполнить таблицу 2.

Таблица 2 - Характеристика кариотипов отдельных видов сельскохозяйственных животных

			метацентрические		субметацентрические		acroцентрические	
			кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Лошади								
Крупный рогатый скот								
Свины								
Овцы								

На основании анализа таблицы сделать выводы:

- а) у какого вида животных хромосом больше?
- б) у какого вида животных хромосомы крупнее?
- в) у какого вида животных больше метацентрических хромосом?

Задание 4. Изучить патологию кариотипа крупного рогатого скота на примере транслокации 1/29. Сделать зарисовку нарушенных пар хромосом.

ТЕМА № 2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Цель занятия: изучить строение нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), их биологическую роль, ознакомиться с генетическим кодом и его свойствами (триплетность, неперекрывающийся, вырожденность, универсальность) и разобрать синтез белка в клетке.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. История открытия нуклеиновых кислот и их биологическая роль.
2. Структура, синтез и биологическая роль ДНК.
3. Структура, типы, синтез и биологическая роль РНК.
4. Генетический код и его свойства.
5. Синтез белка в клетке. Транскрипция. Сплайсинг и процессинг.
6. Синтез белка в клетке. Трансляция.
7. Нарушение синтеза белка в клетке под воздействием антибиотиков.

Теоретическая часть

Нуклеиновые кислоты открыты в 1868 году Фридрихом Мишером. К нуклеиновым кислотам относятся ДНК и РНК.

Химический состав ДНК (рисунок 4): углевод дезоксирибоза, остаток фосфорной кислоты, азотистые основания – пуриновые (аденин, гуанин) и пиримидиновые основания (тимин, цитозин).

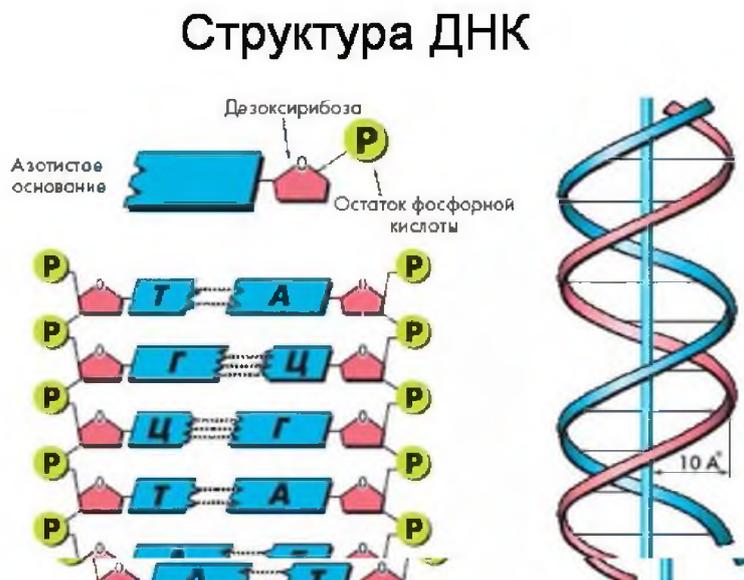


Рисунок 4 - Схема отрезка двухцепочной молекулы ДНК [25]

Структура ДНК расшифрована в 1953 году Д. Уотсоном и Ф. Криком.

Молекула РНК состоит из одной полимерной цепи. Химический состав: углевод – рибоза; остаток фосфорной кислоты; азотистые основания – пуриновые (аденин, гуанин) и пиримидиновые (урацил, цитозин).

Процесс биосинтеза белка осуществляется и при участии трех видов рибонуклеиновых кислот: информационная (и-РНК), рибосомальная (р-РНК), транспортная (т-РНК). Все рибонуклеиновые кислоты синтезируются на соответствующих участках молекулы ДНК. Они имеют меньшие размеры, чем ДНК. Имеют одну цепь нуклеотидов. Нуклеотиды содержат остаток фосфорной кислоты, пентозу – рибозу, одно из 4 азотистых оснований – **А, Г, Ц, У**. Урацил вместо тимина. Эти молекулы содержатся в клетках всех живых организмов, а также в некоторых вирусах.

1. Информационная РНК – составляет около 2% от всей РНК клетки. Синтезируется на одной из цепей ДНК. В результате и-РНК содержит генетическую информацию в виде последовательного чередования нуклеотидов, порядок которых точно скопирован с соответствующего участка гена. Она выходит из ядра в цитоплазму, попадает на рибосому и участвует в биосинтезе белка. Триплет называется кодоном (три нуклеотида).

2. Транспортная РНК – синтезируется в ядре, но функционирует в цитоплазме. Одна молекула содержит 75-90 нуклеотидов, вторичная структура в виде клеверного листа, состоящая из трех участков. Средний участок несет антикодон (3 нуклеотида), определяющий место прикрепления к соответствующему кодону и-РНК. Противоположный антикодону акцепторный конец т-РНК несет триплет ЦЦА, к которому прикрепляются активированные аминокислоты. Доля т-РНК составляет примерно 15% от всей РНК. Функция – транспортировка аминокислот к месту синтеза белка.

3. Рибосомальная РНК – компоненты рибосом. Составляет 80% от всей РНК. Имеются три вида, различающиеся по молекулярной массе. Накапливаются в ядрышках. Участвуют в биосинтезе рибосом.

Генетический код – система записи генетической информации в молекулах нуклеиновых кислот в виде определенной последовательности нуклеотидов.

Впервые идея о существовании генетического кода сформулирована А. Дауном и Г. Гамовым в 1952-54 гг., которые показали, что последовательность нуклеотидов, однозначно определяющая синтез той или иной аминокислоты, должна содержать не менее трех звеньев. Позднее было доказано, что такая последовательность состоит из трех нуклеотидов, названных кодоном, или триплетом.

Благодаря работам американских генетиков М. Ниренберга, С. Очоа, Х. Кораны известен не только состав, но и порядок нуклеотидов во всех кодонах.

Расшифровка кода – крупнейшее достижение биологии XX века. К 1966 году генетический код расшифрован полностью. Единица генетической информации, определяющая, какая из аминокислот будет встраиваться в синтезируемую молекулу белка, получила название **кодона**.

Общие свойства кода были выявлены генетическими методами, путем изучения молекулярных закономерностей образования мутаций.

Свойства генетического кода.

1. *Универсальный* – характерен для всех живых организмов.
2. *Триплетный* – каждая аминокислота кодируется тремя нуклеотидами.
3. *Непрерывный* – между триплетами нет свободных нуклеотидов.
4. *Неперекрывающийся* – соседние триплеты не имеют общих оснований.
5. *Вырожденный* (избыточный) – так как все аминокислоты имеют более одного кодона (исключение – метионин, триптофан).
6. *Коллинеарность*. Между последовательностью нуклеотидов и кодируемой последовательностью аминокислот существует линейное соответствие.
7. В конце каждого гена имеются специальные триплеты – *терминаторы* (УАА, УАГ, и УГА), каждый из которых обозначает прекращение синтеза полипептидной цепи.

Процесс биосинтеза белка состоит из двух этапов:

1. Транскрипция.
2. Трансляция.

Транскрипция – это синтез информационной РНК. ДНК выполняет роль матрицы (одна цепь). Синтез РНК обеспечивают РНК-полимеразы, которые присоединяются к промотору (участку 40-50 нуклеотидов). Нуклеотидные цепи расходятся, и одна становится матрицей. РНК-полимераза перемещается вдоль ДНК путем присоединения нуклеотидов по правилу комплементарности к А – У, к Т – А, к Г – Ц, к Ц – Г. Достигнув терминирующего кодона, и-РНК отделяется от ДНК и считается «несозревшей».

Процесс созревания информационной РНК называется **процессингом**. В РНК есть участки *интроны*, не несущие наследственной информации, и *экзоны*, несущие информацию. В ходе созревания интроны удаляются, а экзоны соединяются между собой ферментом лигазой – это **сплайсинг**. К концу 5' присоединяется «колпачок» - состоящий из 7- метилгуаниновой кислоты, а к 3' концу – полиадениловые последовательности. Далее и-РНК через поры ядерной мембраны следует в цитоплазму к рибосомам.

Трансляция – перевод последовательности нуклеотидов и-РНК в последовательность аминокислот в молекуле белка. Перед трансляцией т-РНК активируются с образованием аминоацил-транспортных РНК.

В процессе трансляции выделяют три стадии: инициация, элонгация и терминация.

Инициация – это процесс начала синтеза белковой молекулы. Центральное место принадлежит рибосомам. Образуется иницирующий комплекс: и-РНК связывается с малой субъединицей, а т-РНК с аминокислотой (метионин). Затем к этому комплексу присоединяется большая субъединица.

Элонгация – это процесс образования полипептидной цепи. Рибосома имеет 2 центра – аминоацильный и пептидилный. Рибосома движется вдоль и-РНК, в аминоацильный центр попадает новый кодон. К нему присоединяется

своим антикодоном соответствующая транспортная РНК. Между аминокислотами возникают пептидные связи. Рибосома движется дальше и т.д.

Терминация – это процесс прекращения синтеза белка, когда в аминокильный центр попадает один из трех терминирующих кодонов. При участии факторов терминации белок отсоединяется от рибосомы. Рибосомы расходятся, и-РНК распадается. На одной молекуле РНК работает много рибосом, которые называются *полисомы*.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Кто открыл нуклеиновые кислоты?
2. Какие азотистые основания являются пуриновыми, а какие – пиримидиновыми?
3. В чем заключается правило Чаргаффа?
4. Чем отличаются ДНК и РНК?
5. Основные свойства генетического кода.
6. Основные этапы синтеза белка в клетке.
7. Как воздействуют антибиотики на синтез белка в клетке?

Основные формируемые понятия: нуклеиновая кислота, аденин, гуанин, тимин, урацил, цитозин, ДНК, и-РНК, т-РНК, р-РНК, пуриновые и пиримидиновые основания, генетический код, синтез белка в клетке, транскрипция, трансляция.

Практическая часть

Примеры решения задач:

Задача № 1. Одна из цепей фрагмента молекулы ДНК имеет следующую последовательность нуклеотидов:

Г-Г-Г-А-Т-А-А-Ц-А-Г-А-Т.

Укажите строение противоположной цепи ДНК.

Укажите последовательность нуклеотидов в молекуле и-РНК, построенной на этом участке цепи ДНК.

Какая последовательность аминокислот кодируется последовательностью азотистых оснований в цепи ДНК (приложение 1)?

Решение: по принципу комплементарности строим сначала 2-ю цепь фрагмента молекулы ДНК, а затем последовательность нуклеотидов в молекуле и-РНК.

I цепь ДНК Г-Г-Г-А-Т-А-А-Ц-А-Г-А-Т

II цепь ДНК Ц-Ц-Ц-Т-А-Т-Т-Г-Т-Ц-Т-А

и-РНК Г-Г-Г- А-У-А- А-Ц-А- Г-Ц-У-
аминокислоты: глицин-изолейцин-треонин-аланин

Решение задач

Примеры:

Задача № 2. Одна из цепочек ДНК имеет последовательность нуклеотидов: АГТ АЦЦ ГАТ АЦТ ЦГА ТТТ АЦГ ... Какую последовательность нуклеотидов имеет вторая цепочка ДНК той же молекулы.

Решение: по принципу комплементарности достраиваем вторую цепочку (А-Т, Г-Ц). Она выглядит следующим образом: ТЦА ТГГ ЦТА ТГА ГЦТ ААА ТГЦ.

Задача № 3. Последовательность нуклеотидов в начале гена, хранящего информацию о белке инсулине, начинается так: ААА ЦАЦ ЦТГ ЦТТ ГТА ГАЦ. Напишите последовательности аминокислот, которой начинается цепь инсулина.

Решение: задание выполняется с помощью таблицы генетического кода, в которой нуклеотиды в и-РНК (в скобках – в исходной ДНК) соответствуют аминокислотным остаткам.

Задача № 4. Большая из двух цепей белка инсулина (так называемая цепь В) начинается со следующих аминокислот: фенилаланин-валин-аспарагин-глутаминовая кислота-гистидин-лейцин. Напишите последовательность нуклеотидов в начале участка молекулы ДНК, хранящего информацию об этом белке.

Решение (для удобства используем табличную форму записи решения): т.к. одну аминокислоту могут кодировать несколько триплетов, точную структуру и-РНК и участка ДНК определить невозможно, структура может варьировать. Используя принцип комплементарности и таблицу генетического кода получаем один из вариантов:

Цепь белка		Фен	Вал	Асп	Глу	Гис	Лей
и-РНК		УУУ	ГУУ	ААУ	ГАА	ЦАЦ	УУА
ДНК	1-я цепь	ААА	ЦАА	ТТА	ЦТТ	ГТГ	ААТ
	2-я цепь	ТТТ	ГТТ	ААТ	ГАА	ЦАЦ	ТТА

Задача № 5. Участок гена имеет следующее строение, состоящее из последовательности нуклеотидов: ЦГГ ЦГЦ ТЦА ААА ТЦГ ... Укажите строение соответствующего участка белка, информация о котором содержится в данном гене. Как отразится на строении белка удаление из гена четвертого нуклеотида?

Решение (для удобства используем табличную форму записи решения): Используя принцип комплементарности и таблицу генетического кода, получаем:

Цепь ДНК	ЦГГ	ЦГЦ	ТЦА	ААА	ТЦГ
и-РНК	ГЦЦ	ГЦГ	АГУ	УУУ	АГЦ
Аминокислоты цепи белка	Ала	Ала	Сер	Фен	Сер

При удалении из гена четвертого нуклеотида – Ц произойдут заметные изменения – уменьшится количество и состав аминокислот в белке:

<i>Цепь ДНК</i>	ЦГГ	ГЦТ	ЦАА	ААТ	ЦГ
<i>и-РНК</i>	ГЦЦ	ЦГА	ГУУ	УУА	ГЦ
<i>Аминокислоты цепи белка</i>	Ала	Арг	Вал	Лей	

Задача № 6. Вирусом табачной мозаики (РНК-содержащий вирус) синтезируется участок белка с аминокислотной последовательностью: Ала – Тре – Сер – Глу – Мет-. Под действием азотистой кислоты (мутагенный фактор) цитозин в результате дезаминирования превращается в урацил. Какое строение будет иметь участок белка вируса табачной мозаики, если все цитидиловые нуклеотиды подвергнутся указанному химическому превращению?

Решение (для удобства используем табличную форму записи решения):
Используя принцип комплементарности и таблицу генетического кода получаем:

<i>Аминокислоты цепи белка (исходная)</i>	Ала – Тре – Сер – Глу – Мет-				
<i>и -РНК (исходная)</i>	ГЦУ	АЦГ	АГУ	ГАГ	АУГ
<i>и -РНК (дезаминированная)</i>	ГУУ	АУГ	АГУ	ГАГ	АУГ
<i>Аминокислоты цепи белка (дезаминированная)</i>	Вал – Мет – Сер – Глу – Мет-				

Задача № 7. При синдроме Фанкоми (нарушение образования костной ткани) у больного с мочой выделяются аминокислоты, которым соответствуют кодоны в и -РНК : АУА ГУЦ АУГ УЦА УУГ ГУУ АУУ. Определите, выделение каких аминокислот с мочой характерно для синдрома Фанкоми, если у здорового человека в моче содержатся аминокислоты аланин, серин, глутаминовая кислота, глицин.

Решение (для удобства используем табличную форму записи решения):
Используя принцип комплементарности и таблицу генетического кода, получаем:

<i>и-РНК</i>	АУА	ГУЦ	АУГ	УЦА	УУГ	ГУУ	АУУ
<i>Аминокислоты цепи белка (больного человека)</i>	Изе	Вал	Мет	Сер	Лей	Вал	Иле
<i>Аминокислоты цепи белка (здорового человека)</i>	Ала-Сер-Глу-Гли						

Таким образом, в моче больного человека только одна аминокислота (серин) такая же, как у здорового человека, остальные – новые, а три, характерные для здорового человека, отсутствуют.

Задача № 8. Цепь А инсулина быка в 8-м звене содержит аланин, а лошади – треонин, в 9-м звене соответственно – серин и глицин. Что можно сказать о происхождении инсулинов?

Решение (для удобства сравнения используем табличную форму записи решения):

Посмотрим, какими триплетами в и-РНК кодируются упомянутые в условии задачи аминокислоты.

Организм	Бык	Лошадь
8-е звено	Ала	Тре
и- РНК	ГЦУ	АЦУ
9-е звено	Сер	Гли
и- РНК	АГУ	ГГУ

Т.к. аминокислоты кодируются разными триплетами, взяты триплеты, минимально отличающиеся друг от друга. В данном случае у лошади и быка в 8-м и 9-м звеньях изменены аминокислоты в результате замены первых нуклеотидов в триплетях и -РНК: гуанин заменен на аденин (или наоборот). В двухцепочной ДНК это будет равноценно замене пары Ц-Г на Т-А (или наоборот). Следовательно, отличия цепей А инсулина быка и лошади обусловлены транзигциями в участке молекулы ДНК, кодирующей 8-е и 9-е звенья цепи А инсулинов быка и лошади.

Задача № 9. Исследования показали, что в и-РНК содержится 34% гуанина, 18% урацила, 28% цитозина и 20% аденина. Определите процентный состав азотистых оснований в участке ДНК, являющейся матрицей для данной и-РНК.

Решение (для удобства используем табличную форму записи решения):
Процентное соотношение азотистых оснований высчитываем исходя из принципа комплементарности:

и-РНК	Г	У	Ц	А
	34%	18%	28%	20%
ДНК (смысловая цепь, считываемая)	Г	А	Ц	Т
	28%	18%	34%	20%
ДНК (антисмысловая цепь)	Г	А	Ц	Т
	34%	20%	28%	18%

Суммарно А+Т и Г+Ц в смысловой цепи будут составлять: $A+T=18\%+20\%=38\%$; $G+C=28\%+34\%=62\%$. В антисмысловой (некодируемой) цепи суммарные показатели будут такими же , только процент отдельных оснований будет обратный: $A+T=20\%+18\%=38\%$; $G+C=34\%+28\%=62\%$. В обеих же цепях в парах комплементарных оснований будет поровну, т.е аденина и тимина – по 19%, гуанина и цитозина по 31%.

Задача № 10. На фрагменте одной нити ДНК нуклеотиды расположены в последовательности: А–А–Г–Т–Ц–Т–А–Ц–Г–Т–А–Т. Определите процентное содержание всех нуклеотидов в этом фрагменте ДНК и длину гена.

Решение: 1) достраиваем вторую нить (по принципу комплементарности)
 2) $\sum(A + T + Ц + Г) = 24$, из них $\sum(A) = 8 = \sum(T)$
 $24 - 100\% \Rightarrow x = 33,4\%$
 $8 - x\%$
 $24 - 100\% \Rightarrow x = 16,6\%$
 $4 - x\%$
 $\sum(Г) = 4 = \sum(Ц)$
 3) молекула ДНК двуцепочная, поэтому длина гена равна длине одной цепи:
 $12 \times 0,34 = 4,08$ нм.

Самостоятельное решение задач из сборника.

ТЕМА 3. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ ПРИ ПОЛОВОМ РАЗМНОЖЕНИИ. МОНОГЕННОЕ И ПОЛИГЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ ПРИЗНАКОВ

Цель занятия: научиться решать задачи по наследованию качественных признаков у сельскохозяйственных животных, основываясь на закономерностях единообразия и расщепления гибридов I и II поколений.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Основные положения гибридологического метода Г. Менделя.
2. Основные термины генетики (генотип, фенотип, аллель, гетерозиготные и гомозиготные организмы, моногибридное, дигибридное и полигибридное скрещивание).
3. Закон единообразия гибридов I поколения.
4. Закон расщепления гибридов II поколения.
5. Типы доминирования.
6. Летальные гены и их наследование.
7. Анализирующее скрещивание и его практическое значение.
8. Гипотеза «чистоты гамет» и ее цитологическое обоснование.

Теоретическая часть

Альтернативными в генетике называют признаки, которые имеют несколько качественных состояний. Например, цвет семян гороха (желтый и зеленый).

Гены, определяющие развитие альтернативных признаков, называются ***аллельными***. Они располагаются в одинаковых локусах гомологичных (парных) хромосом.

Гены, располагающиеся в разных локусах гомологичных хромосом или в разных хромосомах и определяющие развитие разных признаков, называются ***неаллельными*** (рисунок 5).

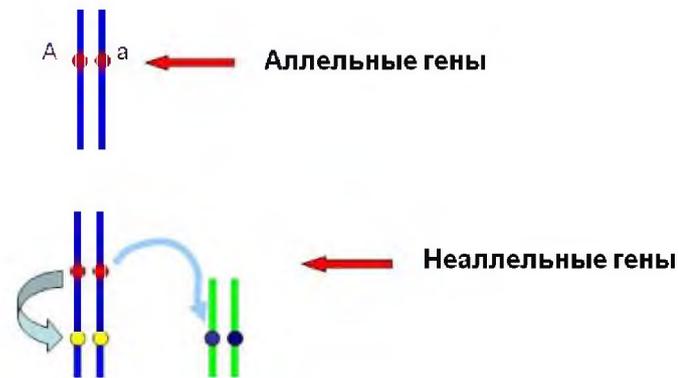


Рисунок 5 – Аллельные и неаллельные гены [1]

Альтернативный признак и соответствующий ему ген, проявляющийся и в гомозиготном, и в гетерозиготном состоянии, называют **доминантным**, а проявляющийся только в гомозиготном состоянии и «подавленный» в гетерозиготном называют **рецессивным**. Аллельные гены принято обозначать одинаковыми буквами латинского алфавита: доминантный - заглавной буквой (**A**), а рецессивный - строчной (**a**).

Генотип – это совокупность генов, полученных организмом от родителей.

Гомозиготным по данному признаку называется организм, у которого в обеих гомологичных хромосомах находятся одинаковые аллельные гены (два доминантных - **AA** или два рецессивных - **aa**). Он образует один тип гамет и не дает расщепления при скрещивании с таким же по генотипу организмом.

Гетерозиготным по данному признаку называется организм, у которого в обеих гомологичных хромосомах находятся разные гены одной аллельной пары (**Aa**). Он образует два типа гамет и дает расщепление при скрещивании с таким же по генотипу организмом.

Фенотип - это совокупность всех свойств и признаков организма, которые развиваются на основе генотипа в определенных условиях среды.

Отдельный признак называется **феном** (цвет глаз, форма носа, объем желудка, количество эритроцитов и др.).

Основные закономерности наследования признаков были изучены Г. Менделем. Они присущи всем живым организмам.

Гаметы (половые клетки) содержат гаплоидный набор хромосом и образуются в половых железах (яйцеклетки - в яичниках, сперматозоиды - в семенниках) в процессе мейоза.

При написании гамет необходимо знать, что:

1) при мейозе из каждой пары гомологичных хромосом в гамету попадает только одна, следовательно, из каждой пары аллельных генов - один ген;

2) если организм гомозиготен (например, **AA**), то все гаметы, сколько бы их ни образовалось, будут содержать только один ген (**A**), т. е. все они будут однотипны и, следовательно, гомозиготный организм образует один тип гамет;

3) если организм гетерозиготен (**Aa**), то в процессе мейоза одна хромосома с геном **A** попадет в одну гамету, а вторая гомологичная хромосома с ге-

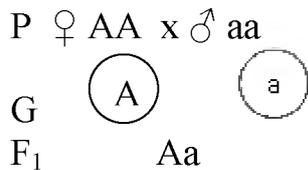
ном **a** попадет в другую гамету. Следовательно, гетерозиготный организм по одной паре генов будет образовывать два типа гамет;

4) формула для написания гамет $N=2^n$, где N – это число типов гамет, а n – это количество признаков, по которым данный организм гетерозиготен.

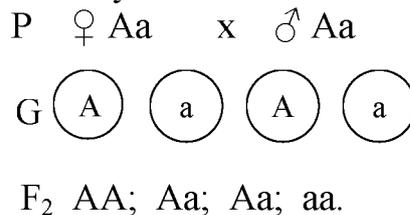
Скрещивание, при котором организмы анализируются по одному альтернативному (качественному) признаку, называется **моногибридным**.

Первый закон Менделя – закон единообразия гибридов первого поколения: при скрещивании гомозиготных особей, анализируемых по одному альтернативному (качественному) признаку, наблюдается единообразие гибридов первого поколения по фенотипу и генотипу.

Для этого закона нет условий, ограничивающих его действие (всегда при скрещивании гомозигот потомство единообразно).



Второй закон Менделя (закон расщепления): при скрещивании гетерозиготных организмов, анализируемых по одному альтернативному (качественному) признаку, во втором поколении наблюдается расщепление в соотношении 3 : 1 по фенотипу и 1 : 2 : 1 по генотипу.



Для этого закона есть условия, ограничивающие его действие:

- 1) все разновидности внутриаллельного взаимодействия генов, кроме полного доминирования;
- 2) летальные и полуметальные гены;
- 3) неравная вероятность образования гамет и зигот разных типов.

Внутриаллельное взаимодействие.

Полное доминирование – доминантный ген полностью подавляет действие рецессивного гена, поэтому гетерозигы и гомозиготы идентичны по фенотипу: **AA = Aa** (цвет семян гороха).

Неполное доминирование – доминантный ген не полностью подавляет действие рецессивного гена, поэтому гетерозиготы и гомозиготы отличаются по фенотипу: **AA > Aa** (цветки ночной красавицы).

Сверхдоминирование – в гетерозиготном состоянии доминантный ген проявляет себя сильнее, чем в гомозиготном: **AA < Aa** (жизнеспособность мух дрозофил).

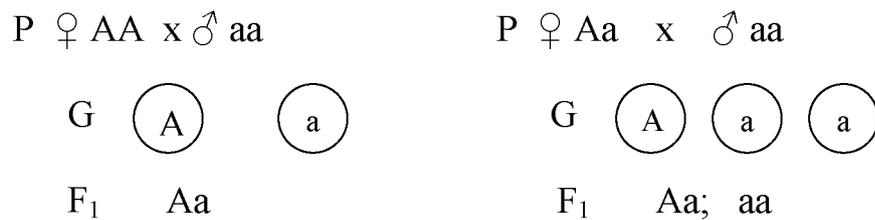
Аллельное исключение – у гетерозиготного организма в одних клетках активна одна аллель, а в других – другая; плазматические клетки синтезируют две разные цепи иммуноглобулинов, детерминируемые одной парой аллельных

генов (каждая клетка синтезирует «свою» цепь).

Кодоминирование – аллели равнозначны друг относительно друга (наследование групп крови по системе антигенов MN). Ген LM обуславливает наличие в эритроцитах антигена M (группа M), а ген LN – антигена N (группа N). Одновременное их присутствие обуславливает наличие в эритроцитах антигенов M и N (группа MN).

Для выяснения генотипа особи с доминантным признаком (при полном доминировании гомозигота AA и гетерозигота Aa фенотипически неотличимы) **применяют анализирующее скрещивание**, при котором организм с доминантным признаком скрещивают с организмом, имеющим рецессивный признак.

Возможны два варианта результатов скрещивания:



Если в результате скрещивания получено единообразие гибридов первого поколения, то анализируемый организм является гомозиготным, а если в F₁ произойдет расщепление 1 : 1, то особь – гетерозиготна.

Летальные гены – гены, вызывающие гибель организма в эмбриогенезе или после рождения. У человека так наследуется доминантный ген брахидактилии (короткопалость), у гетерозигот наблюдается брахидактилия, а гомозиготы погибают в эмбриогенезе.

Полулетальные гены – гены, сокращающие жизнеспособность особи.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Что является причиной единообразия гибридов первого поколения?
2. Какое наблюдается расщепление по фенотипу при скрещивании двух гетерозигот (Aa)?
3. Где расположены аллельные гены?
4. Для чего применяется анализирующее скрещивание?
5. Как называются признаки, имеющие разные качественные состояния?
6. Каким примером взаимодействия генов является четвертая группа крови по системе АВ0?
7. Перечислите типы взаимодействия аллельных генов.
8. Какие условия ограничивают проявление законов Менделя?

Основные формируемые понятия: гомозиготный и гетерозиготный организм, гибридологический метод, закон единообразия, закон расщепления, анализирующее и возвратное скрещивание, множественный аллелизм, полулетальные и летальные гены, полное и неполное доминирование, сверхдоминирование, кодоминирование и аллельное исключение, аллельные гены, геном, фенотип, генотип.

Практическая часть

Примеры решения типовых задач:

Задача 1. Выпишите типы гамет, которые образуются у особей, имеющих генотипы:

- а) AA;
- б) Rr;
- в) ss;
- г) AaBb

Решение. По формуле $N=2^n$ определяем число типов гамет у особей следующих генотипов: у особи AA – 1 тип гамет ($2^0 = 1$), у особи Rr – 2 типа ($2^1 = 2$), у особи с генотипом ss – 1 тип ($2^0 = 1$), у особи с генотипом AaBb – 4 типа гамет ($2^2 = 4$).

а) один тип гамет

(A)

б) два типа гамет

(R) (r)

в) один тип гамет

(s)

г) четыре типа гамет

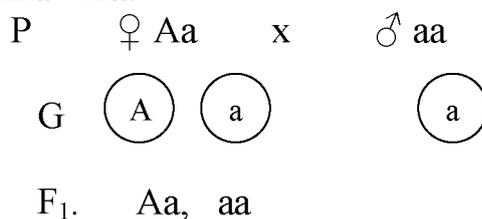
(AB) (Ab) (aB) (ab)

Задача 2. У человека карий цвет глаз доминирует над голубым. Голубоглазый мужчина женился на кареглазой женщине, у отца которой глаза были голубые, а у матери - карие. От этого брака родился один ребенок, глаза которого оказались карими. Каковы генотипы всех упомянутых здесь лиц?

Решение. Оформляем условие задачи в виде таблицы:

Признак	Ген	Генотип
Карий цвет глаз	A	AA или Aa
Голубой цвет глаз	a	aa

Голубоглазый мужчина гомозиготен (генотип **aa**), так как голубой цвет глаз - рецессивный признак. Кареглазая женщина может быть как гомо- (генотип **AA**), так и гетерозиготной (генотип **Aa**), ибо карий цвет глаз доминирует. Но от своего голубоглазого (и, следовательно, гомозиготного) отца она могла получить только рецессивный ген, поэтому женщина гетерозиготна (генотип **Aa**). Ее кареглазый ребенок тоже не может быть гомозиготным, так как его отец имеет голубые глаза. Генетическая запись брака: генотип мужчины **aa**, женщины - **Aa**, генотип их ребенка - **Aa**.



Задача 3. Фенилкетонурия (нарушение обмена фенилаланина, в результате которого развивается слабоумие) наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Какими будут дети в семье, где родители гетерозиготны по этому признаку? Какова вероятность рождения детей, больных фенилкетонурией?

Решение. Оформляем условие задачи в виде таблицы:

Признак	Ген	Генотип	
Норма	A	AA	
Фенилкетонурия	a	aa	
	P ♀	Aa	x ♂ Aa
	G	(A) (a)	(A) (a)
	F ₁	AA, 2Aa, aa	

В брак вступают гетерозиготные родители **Aa** и **Aa**. Фенотипически они здоровы. При браках гетерозиготных родителей вероятны генотипы детей: **AA** – 25%, **Aa** – 50%, **aa** – 25%. Следовательно, вероятность рождения здоровых детей равна 75% (из них 2/3 гетерозиготы), вероятность рождения детей, больных фенилкетонурией – 25%.

Самостоятельное решение задач из сборника.

ТЕМА 4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕАЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ

Цель занятия: выяснить характер расщепления по фенотипу среди гибридов II-го поколения в зависимости от типа взаимодействия неаллельных генов.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Дигибридное скрещивание. Третий закон Г. Менделя.
2. Неаллельные гены. Сущность взаимодействия неаллельных генов при новообразовании.
3. Сущность взаимодействия неаллельных генов при комплементарности.
4. Эпистатичные и гипостатичные гены.
5. Сущность взаимодействия неаллельных генов при эпистазе.
6. Сущность взаимодействия неаллельных генов при полимерии. Аддитивные гены.
7. Гены-модификаторы, плейотропия, пенетрантность, экспрессивность.

Теоретическая часть

Новообразование – это такой тип взаимодействия неаллельных генов, при котором образуется новая форма признака.

Обнаружено В. Бэтсоном и Р. Пеннетом при изучении наследования формы гребня у кур (рисунок 6).

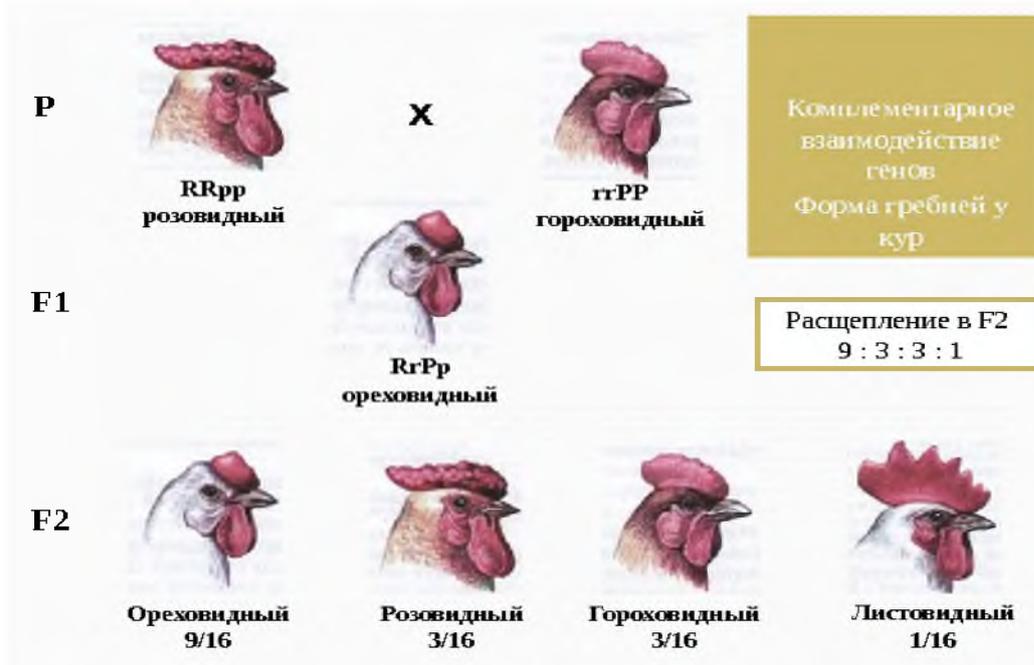


Рисунок 6 - Схема наследования формы гребня у кур при взаимодействии двух неаллельных генов [24]

Комплементарность – это такой тип взаимодействия неаллельных генов, каждый из которых не имеет самостоятельного фенотипического проявления, когда признак развивается в результате взаимодействия двух доминантных неаллельных генов (рисунок 7).

Эпистаз – это такой тип взаимодействия неаллельных генов, когда аллели одного гена подавляют проявление аллелей других генов. Подавляющий аллель называется *эпистатическим*, или *ингибитором*, или *супрессором*. Подавляемый – *гипостатическим*.

Полимерия кумулятивная – это такой тип взаимодействия неаллельных генов, когда степень развития признака обусловлена влиянием ряда однозначных сходно действующих генов, действие которых суммируется. Открыта Н. Нильсоном-Эле в 1909 году.

Гены, действие которых суммируется, называются *аддитивными*, или *кумулятивными*.

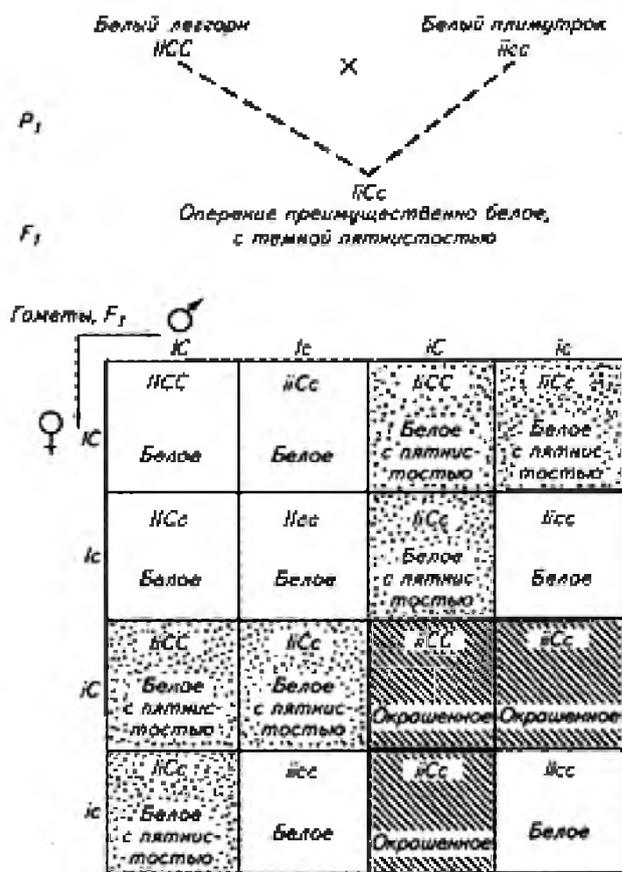


Рисунок 7 - Схема наследования окраски оперения у кур при скрещивании двух пород [23]

Гены-модификаторы – это гены, которые не определяют развитие признака, но способны усиливать или ослаблять проявления основных генов (олигогенов).

Плейотропия – это влияние гена на развитие двух и более признаков. Плейотропное действие генов может быть как положительным, так и отрицательным.

Пенетрантность – это когда один и тот же признак может проявляться либо не проявляться у особей родственных групп. **Пенетрантность** - это процент особей, у которых данный ген проявился.

Экспрессивность – это степень выраженности признака.

Например, рецессивные гены не проявляются в гетерозиготах, но при изменении условий могут проявиться.

Экспрессивность и пенетрантность зависят от генов-модификаторов и условий развития особей.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. В чем заключается сущность взаимодействия неаллельных генов при новообразовании, комплементарности, эпистазе, полимерии, модифицирующем действии?
2. На каких примерах можно показать особенности наследования признаков

для вышеперечисленных типов взаимодействия неаллельных генов?

3. Какой тип взаимодействия неаллельных генов составляет основу наследования большинства количественных признаков?
4. Какие гены являются аддитивными?
5. Влияет ли взаимодействие неаллельных генов на характер расщепления по генотипу среди гибридов II поколения?

Основные формируемые понятия: неаллельные гены, новообразование, комплементарность, эпистаз, эпистатичные гены, ингибитор, супрессор, гипостатичные гены, полимерия, аддитивные гены, модифицирующее и плейотропное действия.

Практическая часть

Задание 1. Составьте и проанализируйте схему скрещивания для признака, наследующегося по типу «новообразование».

1. В чем сущность взаимодействия генов по типу «новообразование» (рисунок 4)?
2. Выпишите из решетки Пеннета генотипы, в которых имеет место взаимодействие по типу «новообразование».

Задание 2. Составьте и проанализируйте схему скрещивания для признака, наследующегося по типу «комплементарность».

1. В чем сущность взаимодействия генов по типу «комплементарность»?
2. Выпишите из решетки Пеннета генотипы, в которых имеет место взаимодействие по типу «комплементарность».

Задание 3. Составьте и проанализируйте схему скрещивания для признака, наследующегося по типу «эпистаз».

1. В чем сущность взаимодействия генов по типу «эпистаз»?
2. Выпишите из решетки Пеннета генотипы, в которых имеет место взаимодействие по типу «эпистаз».
3. Какой признак является эпистатичным, а какой – гипостатичным?

Задание 4. Составьте и проанализируйте схему скрещивания для признака, наследующегося по типу «полимерия».

1. В чем сущность взаимодействия генов по типу «полимерия»?
2. Составьте схему распределения гибридов II поколения по степени развития признака.

Самостоятельное решение задач из сборника.

ТЕМА 5. ХРОМОСОМНАЯ ТЕОРИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Цель занятия: изучить влияние полного и неполного сцепления генов на характер расщепления по фенотипу; изучить закономерности наследования пола, особенности его дифференцировки и определения; механизмы хромосомных болезней пола; научиться решать задачи по наследованию сцепленных с X-хромосомой и голандрических признаков.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Понятие о группах сцепления генов. Особенности наследования признаков при полном сцеплении генов (схема скрещивания и анализ).
2. Особенности наследования признаков при неполном сцеплении генов (схема скрещивания и анализ).
3. Типы кроссинговера и их характеристика. Биологическое и эволюционное значение кроссинговера. Линейное расположение генов в хромосомах. Карты хромосом и принципы их построения.
4. Основные положения хромосомной теории наследственности.

Теоретическая часть

Гены, располагающиеся в одной хромосоме и наследуемые вместе, называются ***сцепленными***. Гены одной пары образуют группу сцепления. Число групп сцеплений соответствует гаплоидному набору хромосом.

Сущность сцепленного наследования признаков была обоснована в 1911-12 гг. Т. Морганом и его сотрудниками. Объектом исследования была муха-дрозофила. При скрещивании гомозиготных особей с серым телом и короткими крыльями с особями с черным телом и длинными крыльями получено единообразие гибридов первого поколения, особи которого имели доминантные признаки (рисунок 8а).

Для выяснения генотипа гибридов I поколения проведено анализирующее скрещивание (рецессивная гомозиготная самка и дигетерозиготный самец).

При свободном комбинировании генов, согласно третьему закону Менделя, в поколении должны были появиться мухи четырех разных фенотипов поровну (по 25%), а получены особи двух фенотипов по 50% с признаками родителей. Морган пришел к выводу, что гены, детерминирующие цвет тела и длину крыльев, локализованы в одной хромосоме и передаются вместе, т. е. сцепленно. Объяснить это явление можно следующим: одна из пары гомологичных хромосом содержит 2 гена ($B^+ vg$), а другая - ($b Vg^+$). В процессе мейоза хромосома с генами $B^+ vg$ попадет в одну гамету, а с генами $b Vg^+$ - в другую. Таким образом, у дигетерозиготного организма образуется не четыре, а только два типа гамет, и потомки будут иметь такое же сочетание признаков, как и родители. В данном случае сцепление будет полным, так как кроссинговер не происходит. При дальнейшем анализе сцепления генов было обнаружено, что в некоторых случаях оно может нарушаться. При скрещивании дигете-

розиготной самки дрозофилы с рецессивным самцом получен следующий результат: 4 типа потомков - 41,5% с серым телом и короткими крыльями, 41,5% с черным телом и длинными крыльями, и по 8,5% мух с серым телом и длинными крыльями, с черным телом, короткими крыльями (рисунок 8б).

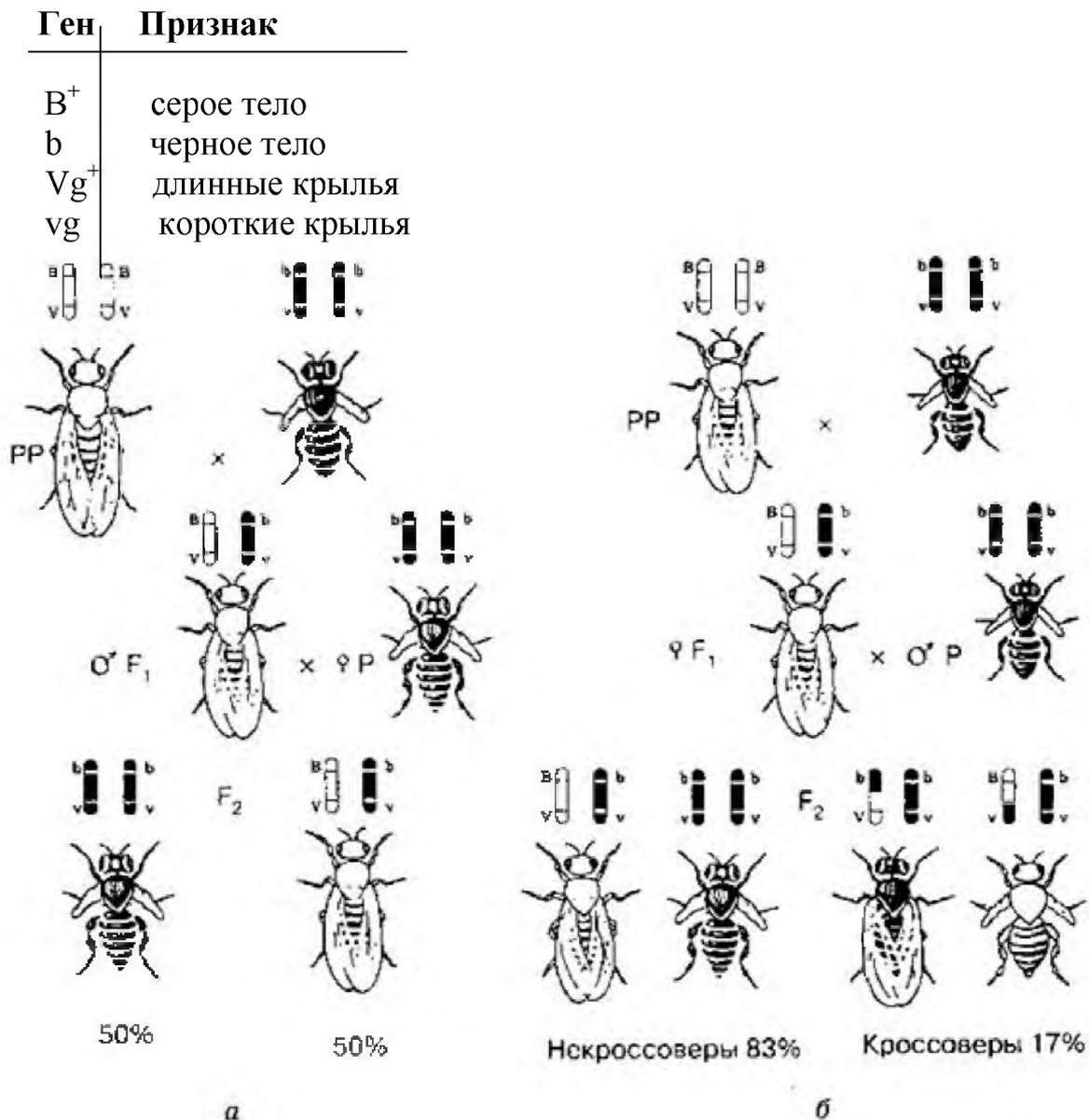


Рисунок 8 - Наследование формы крыльев и окраски крыльев у дрозофилы [11]

Появление в потомстве гибридных особей говорит о том, что сцепление генов у самки неполное. Это можно объяснить явлением кроссинговера, который заключается в обмене участками хроматид гомологичных хромосом в профазе мейоза I.

Морган обнаружил полное и неполное сцепление.

Кроссинговер – это обмен участками гомологичных хромосом в момент перекреста их в мейозе.

Кроссинговер сопровождается нарушением групп сцеплений.

Частота кроссинговера выражается отношением числа кроссоверных особей к общему числу особей, характеризует расстояние между генами.

Процент кроссинговера для определенных двух генов, при условии одинаковой постановки опыта, всегда будет постоянным. Процент кроссинговера не превышает 50%. Кроссинговер может быть одиночный и двойной.

Чем больше расстояние между генами, тем чаще частота перекреста и наоборот.

Частота кроссинговера зависит от расстояния и силы сцепления между генами: чем больше расстояние, тем меньше силы сцепления и тем чаще происходит кроссинговер.

Единица расстояния между генами названа в честь Моргана **морганидой**. Она соответствует 1% кроссинговера.

Карта хромосом – это расположение генов в хромосоме и относительное расстояние между ними, выраженное в кроссинговерных единицах (морганидах).

Основные положения хромосомной теории наследственности.

На основании анализа опытов Морган сформулировал **хромосомную теорию наследственности**:

1. Гены в хромосомах расположены линейно в определенных локусах.
2. Гены, расположенные в одной хромосоме, наследуются сцепленно и образуют группу сцепления.
3. Число групп сцеплений соответствует гаплоидному набору хромосом.
4. Между гомологичными хромосомами может происходить кроссинговер, в результате чего в потомстве у гетерозиготных родителей появляются новые признаки.
5. Частота кроссинговера зависит от расстояния между генами.
6. Зная линейное расположение генов и частоту кроссинговера, можно построить карту хромосом.

Основные формируемые понятия: хромосомы, гены, полное и неполное сцепление, кроссинговер, карты хромосом, рекомбинация, линейное расположение генов, частота кроссинговера, двойной кроссинговер.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Кто описал поведение хромосом во время митоза?
2. Какой объект для исследования выбрал Томас Морган?
3. Назовите ценные качества этого объекта.
4. Какие признаки наследуются сцепленно?
5. Сколько образуется групп сцеплений?
6. У кого установлено полное сцепление?
7. У особей, с каким генотипом в потомстве могут возникать в результате кроссинговера новые сочетания аллелей?
8. Как располагаются гены в хромосомах?
9. Как определить частоту кроссинговера?
10. Когда происходит кроссинговер?

Практическая часть

Задание 1. Решение задач на полное и неполное сцепление генов (прстой перекрест) (из сборника задач).

Задание 2. Решение задач на двойной и множественный перекрест. Составление генетических карт хромосом (из сборника задач).

Тестирование по контролирующим компьютерным программам.

ТЕМА 6. ГЕНЕТИКА ПОЛА

Цель занятия: изучить закономерности наследования пола, особенности его дифференцировки и определения; механизмы хромосомных болезней пола; научиться решать задачи по наследованию сцепленных с X-хромосомой и голандрических признаков.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Пол как биологический признак. Первичные и вторичные половые признаки. Определение, дифференцировка и переопределение пола у животных.
2. Нарушения в формировании признаков пола.
3. Нарушения при нерасхождении половых хромосом.
4. Особенности наследования признаков, сцепленных с полом.

Пол – это совокупность морфологических, физиологических, биохимических, поведенческих и других признаков организма, обуславливающих репродукцию (воспроизведение) себе подобных.

Признаки пола делят на две группы: *первичные* и *вторичные*. Первичные половые признаки принимают непосредственное участие в процессах воспроизведения (гаметогенез, осеменение, оплодотворение). Это наружные и внутренние половые органы. Они формируются к моменту рождения. Вторичные половые признаки не принимают непосредственного участия в репродукции, но способствуют привлечению особей противоположного пола. Они зависят от первичных половых признаков и развиваются под воздействием половых гормонов (у человека в 11-15 лет). К таким признакам относятся особенности развития костно-мышечной системы, волосяного покрова, тембр голоса, поведение и др. Соматические признаки особей, обусловленные полом, подразделяются на три группы: ограниченные полом, контролируемые полом и сцепленные с полом. Развитие признаков, ограниченных полом, обусловлено генами, расположенными в аутосомах особей обоих полов, которые проявляются только у особей одного пола (ген подагры есть и у мужчин, и у женщин, но проявляет свое действие только у мужчин). Развитие признаков, контролируемых полом, обусловлено генами, расположенными также в аутосомах особей обоих полов, но экспрессивность и пенетрантность их различна у лиц разного пола (развитие

волосяного покрова и облысение у человека). Признаки, развитие которых обусловлено генами, расположенными в негомологичных участках половых хромосом, называются *сцепленными с половыми хромосомами* (гоносомное наследование). Признаки, развитие которых детерминируют гены, расположенные в негомологичном участке X-хромосомы, называются сцепленными с X-хромосомой (с полом). Таких признаков для человека описано около 200 (нормальное цветовое зрение и дальтонизм, нормальное свертывание крови и гемофилия и др.).

Голандрические признаки детерминируются генами, расположенными в негомологичном участке Y-хромосомы (проявляются у мужчин). Таких генов описано 6 (ген одной из форм ихтиоза, обволосенности наружного слухового прохода и ушных раковин, средних фаланг пальцев рук и др.).

Аномалии сочетания половых хромосом. При нарушении течения митоза могут образовываться особи – гинандроморфы. Содержание половых хромосом в разных клетках таких особей может быть разное (мозаичность). У человека могут быть разные случаи мозаицизма: XX/XXX, XY/XXY, X0/XXX, X0/XXY и др. (рисунок 9).

При нормальном течении мейоза у женского организма образуется один тип яйцеклеток, содержащих X-хромосому. Однако при нарушении расхождения половых хромосом могут образовываться еще два типа – с двумя половыми хромосомами (XX) и не содержащие половых хромосом (0). У мужского организма в норме образуется два типа сперматозоидов, содержащих X- и Y-хромосому. При нарушении расхождения половых хромосом возможны варианты гамет: сперматозоиды с двумя половыми хромосомами (XY) и без половых хромосом (0) (рисунок 10).

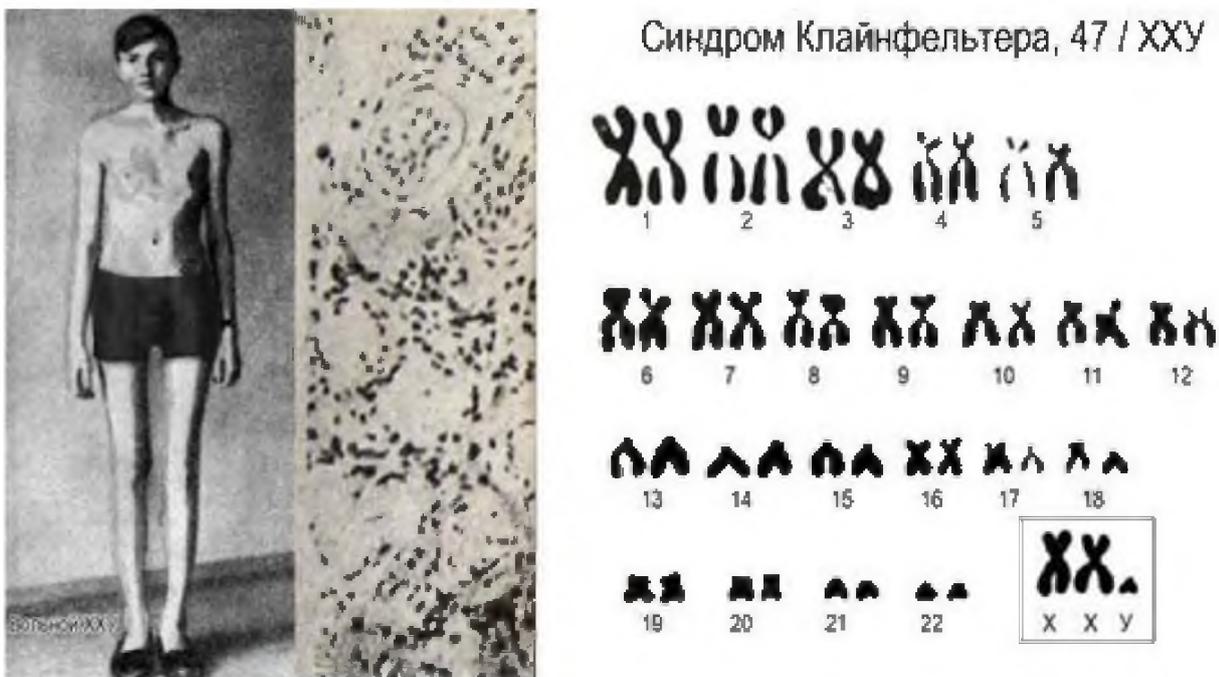


Рисунок 9 – Синдром Клайнфельтера (XXY и XXXY) [19]

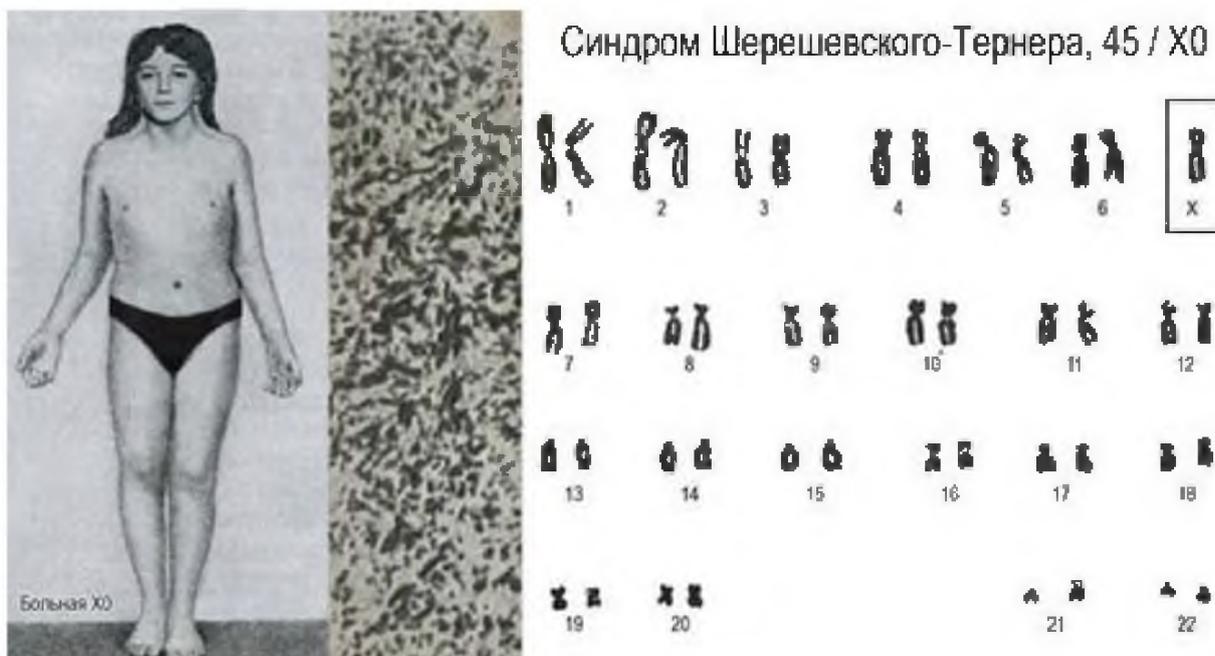


Рисунок 10 – Синдром Шерешевского – Тернера (XO) [21]

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. От чего зависит пол организма, например, у человека?
2. Что такое аутосомы?
3. Как называются хромосомы, разные у мужского и женского пола?
4. Когда можно определить пол у животных?
5. Где локализуются гены, определяющие развитие признаков, ограниченных полом?
6. Где локализуются гены, определяющие развитие признаков, контролируемых полом?
7. Где локализуются гены, определяющие развитие признаков, сцепленных с полом?
8. Приведите примеры признаков, сцепленных с X-хромосомой.
9. Где локализуются гены, определяющие развитие голландрических признаков?
10. Чем определяется, согласно хромосомной теории, пол?

Основные формируемые понятия: аутосомы, половые хромосомы, гомотогаметность, гетерогаметность, определение пола: прогамное, эпигамное, сингамное; синдром трисомии X, гинандроморфизм, синдром Шерешевского-Тернера, гермафродитизм, транссексуализм, голландрические признаки, синдром Клайнфельтера.

Практическая часть

Примеры решения типовых задач:

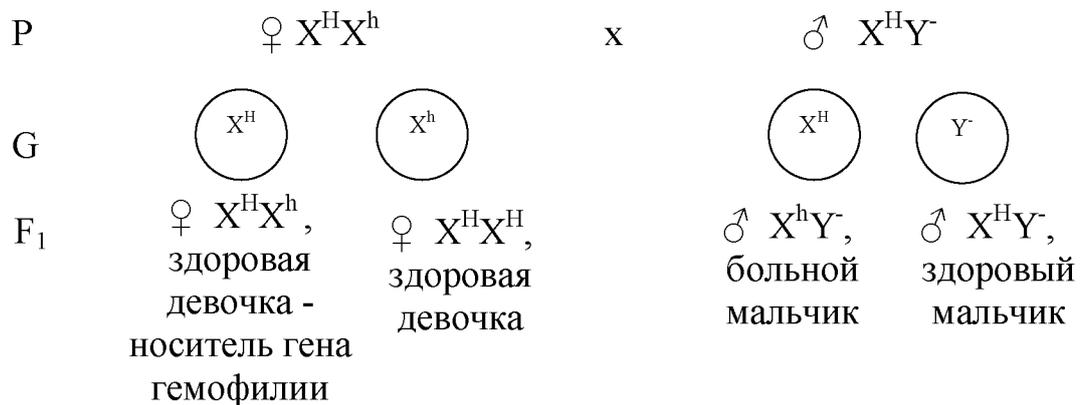
Задача 1. Рецессивный ген гемофилии (несвертываемость крови) сцеплен с полом. Отец девушки страдает гемофилией, тогда как ее мать в этом отношении здорова и происходит из семьи, благополучной по данному заболеванию.

Девушка выходит замуж за здорового юношу. Что можно сказать об их будущих сыновьях, дочерях, а также внуках обоего пола (при условии, что сыновья и дочери не будут вступать в брак с носителями гена гемофилии)?

Решение. Оформляем условие задачи в виде таблицы:

Признак	Ген	Генотип
Гемофилия	X^h	X^hX^h, X^hY
Нормальная свертываемость крови	X^H	X^HX^H, X^HX^h, X^HY

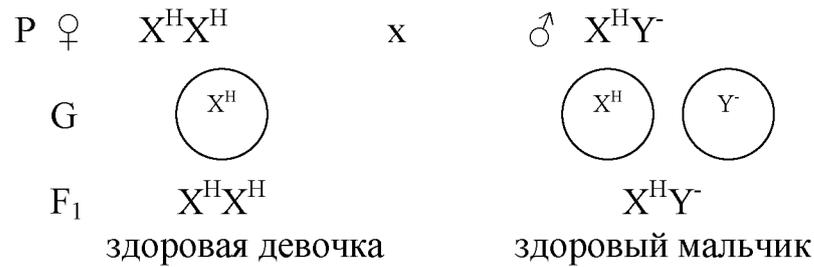
Отец девушки – гемофилик, значит, единственная X-хромосома в его генотипе несет рецессивный ген. Эту хромосому он передал своей дочери. Мать девушки и её предки здоровы. Следовательно, полученная от нее дочь имеет вторую X-хромосому с доминантным геном нормальной свертываемости крови. Таким образом, в генотипе невесты только одна из двух X-хромосом несет ген гемофилии (X^HX^h). X-хромосома в генотипе здорового жениха не содержит этого гена (иначе он был бы болен). Сыновья от этого брака получают от отца Y-хромосому, не содержащую генов свертываемости крови, а от матери - с одинаковой вероятностью - либо X-хромосому с геном гемофилии (X^h), либо X-хромосому с геном нормальной свертываемости крови (X^H). В зависимости от этого сыновья будут страдать гемофилией или будут здоровы. Дочери же получают от отца X-хромосому, с геном нормальной свертываемости крови. Поэтому они в любом случае будут здоровыми, но с вероятностью 50% могут оказаться гетерозиготными носителями гена гемофилии (полученного с X-хромосомой от матери). Если ввести генетические обозначения, то набор половых хромосом у отца девушки X^hY , у ее матери - X^HX^H , у самой девушки - X^HX^h , у жениха - X^HY . В результате такого брака могут родиться дети со следующими генотипами и фенотипами:



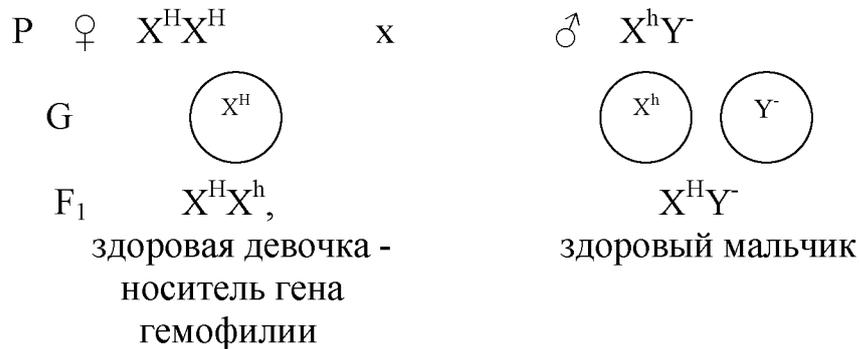
Для того чтобы выяснить генотипы и фенотипы внуков обоего пола, рассмотрим следующие случаи:

1. Если здоровый сын женится на здоровой девушке, ни один их ребенок (внук первой пары) не будет страдать гемофилией, так как в генотипах родителей нет рецессивного гена.

Генетическая запись брака:

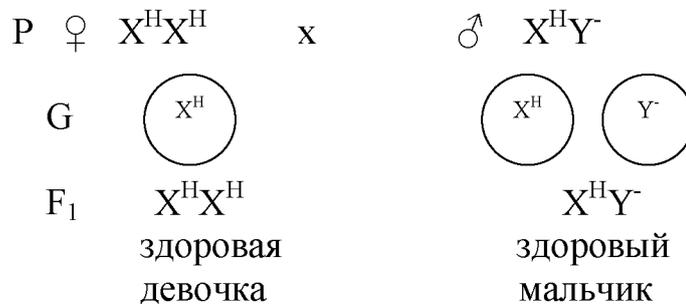


2. Если же на здоровой девушке женится больной сын первой пары, то генетическая запись брака следующая:



3. Если в брак со здоровым мужчиной вступит дочь первой пары, не являющаяся носителем гена гемофилии, то все их дети будут, естественно, здоровы.

Генетическая запись брака:



4. Если же в такой брак вступит дочь первой пары - гетерозиготный носитель гена гемофилии, то половина её сыновей окажутся гемофиликами (они получают от матери X-хромосому), а все её дочери будут фенотипически здоровы, но из них 50% могут оказаться носителями гена гемофилии (гетерозиготное состояние).

P	♀ $X^H X^h$	x	♂ $X^H Y$	
G				
F ₁	$X^H X^h$	$X^H X^H$	$X^h Y$	$X^H Y$
	здоровая девочка - носитель гена гемофилии	здоровая девочка	больной мальчик	здоровый мальчик

При обсуждении генетических задач необходимо помнить о статистическом (вероятностном) характере получаемых результатов: количество детей даже в многодетных семьях недостаточно для того, чтобы можно было применить закон больших чисел и ожидать, что фактическое расщепление по фенотипу будет близким к теоретическому. Но если рассматривать не отдельный брак, а все браки такого типа в популяции человека, то согласие теории с практикой будет достаточным.

Самостоятельное решение задач из сборника.

Тестирование по контролирующим компьютерным программам.

ТЕМА 7. МУТАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Цель занятия: изучить материальную природу и механизмы мутагенного действия отдельных групп мутагенов; ознакомиться с источниками загрязнения мутагенами окружающей среды.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Понятие мутации и мутагенов.
2. Классификация мутаций.
3. Характеристика геномных, хромосомных и генных мутаций.
4. Фенотипические особенности полиплоидных организмов.
5. Физические, химические и биологические мутагены. Механизм мутагенного действия.
6. Значение индуцированного мутагенеза в селекционной практике.
7. Закон гомологических рядов наследственной изменчивости Н. И. Вавилова и его значение для практики.
8. Репарирующие системы клетки.
9. Проблема загрязнения окружающей среды и генетический мониторинг.

Теоретическая часть

Термин «мутация» был предложен в 1880 г. Гуго де Фризом.

Мутация – внезапные изменения признака, в основе которых лежат количественные или качественные изменения генетического материала.

Классификация мутаций:

1. Геномные мутации – обусловлены изменением числа хромосом.

2. Хромосомные перестройки, или хромосомные aberrации – видимые изменения структуры хромосом. Различают внутривхромосомные aberrации (фрагментацию, нехватки, дубликации, инверсии, транспозиции) и межхромосомные (транслокации).

3. Генные мутации – обусловлены изменениями в структуре генов.

Процесс образования мутаций называется **мутагенезом**.

Факторы, вызывающие мутации – **мутагены**.

Организмы, подвергшиеся мутациям – **мутанты** (рисунок 11).



Рисунок 11 – Животные-мутанты [6]

Мутагенез может быть *спонтанным*, когда мутации возникают в природе без вмешательства человека, и *индуцированным*, когда мутации возникают искусственно.

По месту возникновения:

1. Генеративные – возникающие в половых клетках и передающиеся по наследству.

2. Соматические – ведут к появлению генетических мозаик, в результате чего измененной окажется часть организма. Это мутации тканевого уровня.

По действию мутантной аллели, на организменном уровне различают видимые (морфологические и физиологические), невидимые (биохимические) мутации, летальные.

К морфологическим относятся ведущие к видимым изменениям фенотипа (белоглазость дрозофилы).

К физиологическим относятся влияющие на жизнедеятельность, ведущие к нарушению процессов кровообращения, дыхания и т.д.

Биохимические изменяют активность ферментов.

На популяционном уровне различают вредные, нейтральные и полезные.

По характеру изменения генетического материала на клеточном уровне различают: геномные мутации – полиплоидию и гетероплоидию, ведущие к по-

явлению новых геномов.

Хромосомные – нарушающие существующие группы сцепления и приводящие к возникновению новых.

Генные мутации – вследствие их изменяются отдельные гены и появляются новые аллели.

Также различают мутации доминантные и рецессивные, прямые и обратные.

Полиплоидия.

Полиплоидия – это кратное увеличение набора хромосом. Может выражаться триплоидными формами ($3n$), тетраплоидными (4) и т.д.

Полиплоиды, у которых несколько раз повторяется один и тот же набор хромосом, называются аутоплоидами.

Полиплоиды, полученные от скрещивания организмов разных видов и содержащие два набора различных хромосом, называются аллоплоидами.

Новые виды могут образоваться в результате полиплоидизации – внезапного увеличения числа хромосом. Так, культурная слива возникла в результате скрещивания терна и алычи, с последующим удвоением числа хромосом у гибридов.

В основе возникновения полиплоидии лежат три причины:

1. Репродукция хромосом в неделящихся клетках.
2. Слияние соматических клеток или их ядер.
3. Нарушение процессов мейоза, приводящее к образованию гамет с нередуцированным числом хромосом.

Гетероплоидия и ее значение.

Гетероплоидия (анеуплоидия) – не кратное гаплоидному набору уменьшение или увеличение числа хромосом. Различают следующие виды:

$2n+1$ – трисомия, три гомологичные хромосомы в кариотипе. Пример – Синдром Дауна по 21-й хромосоме.

$2n-1$ – моносомия, в наборе одна из пары гомологичных хромосом. Моносомия по первым крупным хромосомам у человека являются летальными.

$2n-2$ – нулисомия, отсутствие пары хромосом.

Возникает гетероплоидия в результате не расхождения отдельных пар гомологичных хромосом в мейозе. В одну гамету может попасть 2 хромосомы, а в другую – ни одной.

Гетероплоидия сопровождается значительными фенотипическими изменениями. У человека дефекты умственного развития.

Она используется для изучения групп сцепления и маркирования хромосом. Она зависит от состояния организма, также появляется в результате искусственного воздействия лучей рентгена химических мутагенов.

Изменение числа хромосом, как и всякая мутация, связано с физиологическим состоянием организма. С возрастом организм начинает функционировать хуже, это приводит, в частности, к повышению частоты рождения детей с синдромом Дауна (рисунок 12).

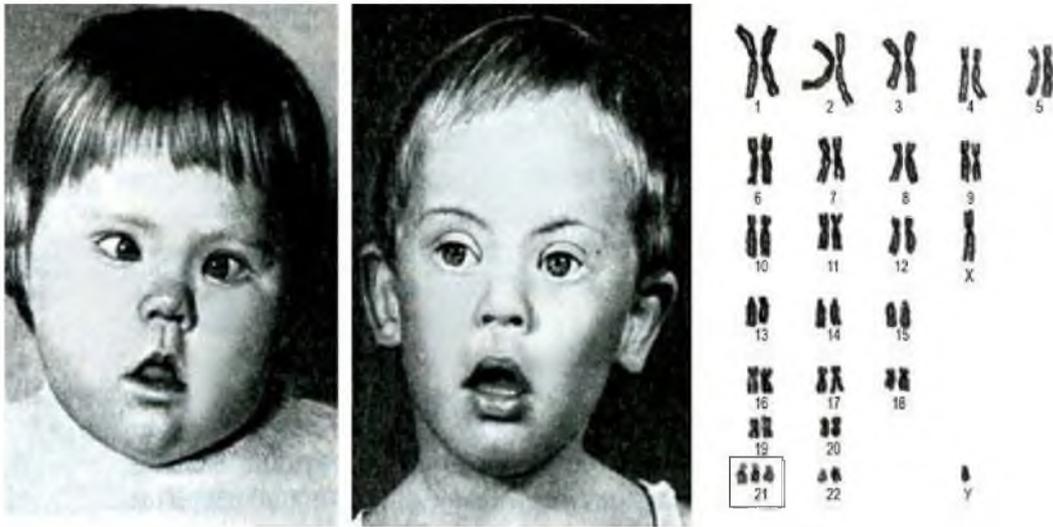


Рисунок 12 – Синдром трисомии (XXX) [20]

Подавляющая часть случаев синдрома Дауна вызвана нерасхождением пары хромосом 21 в мейозе у матери. Частота рождения детей с синдромом Дауна увеличивается с возрастом матери от 1/2000 в 20 лет до 1/12 в 50 лет. Но есть и семейные случаи – транслокация гена из хр21 на другую хромосому.

Хромосомные мутации.

Хромосомные мутации обусловлены изменением структуры хромосом. Они могут быть внутривхромосомные и межхромосомные.

К внутривхромосомным мутациям относятся перестройки внутри одной хромосомы (рисунок 13).

Нехватки – отсутствие концевой части хромосомы. Встречаются редко, так как хромосома не способна к дальнейшему существованию. Нехватки понижают жизнеспособность и плодовитость особи.

Делеции – отсутствие средних участков хромосомы. Она может нарушить эмбриональное развитие и проявиться множественными врожденными пороками. У человека делеция по пятой хромосоме приводит к синдрому «кошачьего крика» (недоразвитие гортани, резкое снижение интеллекта, пороки сердца).

Дупликации – удвоение фрагмента хромосомы. Процесс противоположный делеции. Часто встречается в природе. Пример – у человека короткое плечо 9 хромосомы – задержка роста, умственная отсталость, другие пороки

Инверсия – отрыв участка хромосомы, поворот на 180° и прикрепление к месту отрыва, при этом наблюдаются нарушения порядка расположения генов.

Инсерции – перемещение фрагментов хромосомы по ее длине, происходит замена локализации генов.

Фрагментация – результат разрыва хромосом в нескольких местах и образование отдельных участков с последующей утерей.

Межхромосомные перестройки происходят между негомолотичными хромосомами.

Транслокация – это обмен сегментами между негомолотичными хромосомами. Различают реципрокную транслокацию – когда две хромосомы обмениваются равными участками.

Нереципрокная – односторонний перенос фрагмента одной хромосомы на другую.

Робертсоновские – когда две акроцентрические хромосомы соединяются своими акроцентрическими районами.

Грубые транслокации могут привести к резкому снижению жизнеспособности. Наличие транслокаций препятствует получению нормального потомства.

Причины возникновения хромосомных перестроек различны: возраст родителей. Физиологическое состояние организма, факторы, нарушающие ход клеточного деления.

Генные мутации.

Генные (точковые) мутации – связаны с изменением структуры гена (молекулы ДНК). Генные мутации могут затрагивать как структурные, так и функциональные гены.

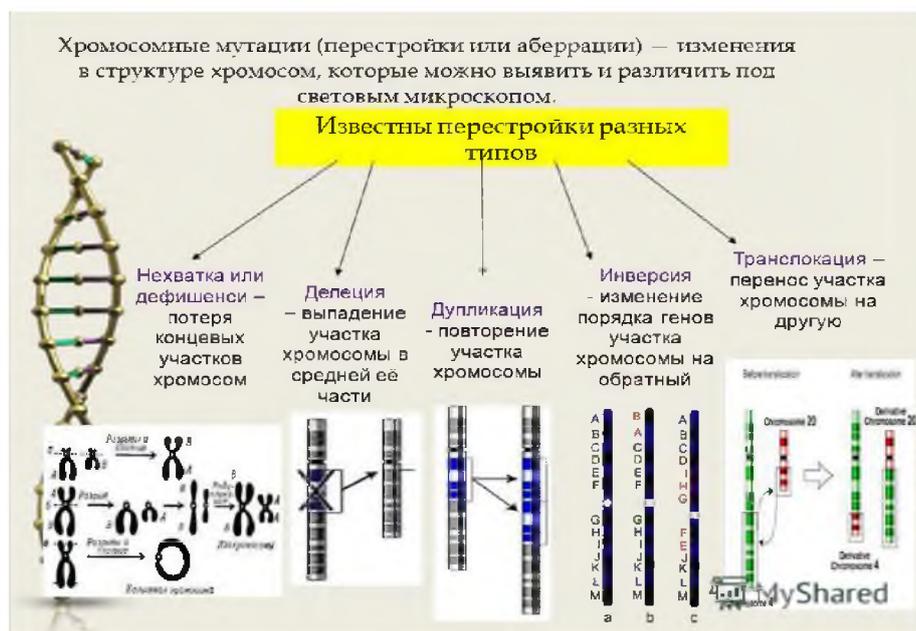


Рисунок 13 – Хромосомные мутации [30]

Изменения структурных генов.

Они представляют собой выпадение или вставку одного или нескольких азотистых оснований либо то и другое одновременно, а также замену азотистых оснований.

Различают следующие типы мутаций (рисунок 14).

Транзиция – замена пуриновых оснований на пуриновые, а пиримидиновых на пиримидиновые, при этом изменяется тот кодон, в котором произошла транзиция.

Трансверсия – замена пуринового основания на пиримидиновое или наоборот.

- транзиции
- трансверсии

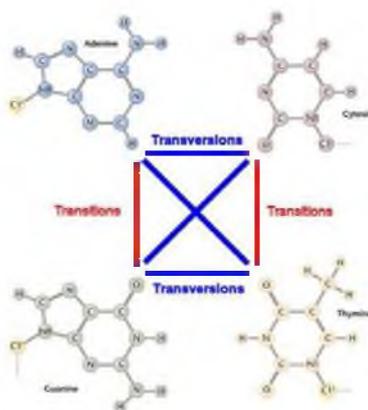
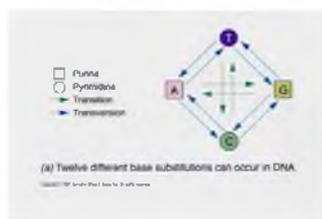


Рисунок 14 – Генные мутации [4]

Все генные мутации приводят к изменению смысла кодона и нарушению считывания информации в цепи ДНК.

Различают три типа таких изменений:

Миссенс-мутации – то есть изменяющие смысл кодона, в следствие чего в белковую молекулу в момент ее синтеза вставляется другая аминокислота.

Нонсенс-мутации – образование бессмысленных кодонов, не кодирующих никакой аминокислоты УАА– охра мутация; УАГ– янтарная мутация; УГА – опал-мутация .

Все эти мутации возникают спонтанно и могут быть вызваны любыми мутагенами.

Мутации сдвига рамки считывания – наблюдаются при выпадении или вставке нуклеотидов в цепи ДНК и вызывают смещение чтения генетического кода.

Индукцированный мутагенез и его значение.

Выделяют три класса мутагенов физические, химические и биологические.

Физические мутагены: ионизирующие излучения, ультрафиолетовые лучи и повышенная температура. Ионизирующее излучение включает – рентгеновские лучи, гамма-лучи, бета-частицы, протоны, нейтроны.

Частота мутаций прямо пропорциональна дозе облучения, поэтому строго учитывают дозы радиации. Под действием ионизирующего излучения чаще возникают перестройки хромосом, реже – генные мутации. Сильное облучение вызывает смерть.

Химические мутагены – вещества химической природы, способные индуцировать. Наиболее сильные называются мутагенами, пример – алкилирующие соединения – иприт, диметилсульфат и др. Супер мутагены увеличивают частоту возникновения мутаций в 5-50 раз по сравнению с природной.

Также к химическим мутагенам относятся аналоги азотистых оснований, акридиновые красители, азотная кислота, формальдегиды, пестициды и гербициды. Химические мутагены индуцируют, как генные так и хромосомные мутации.

Биологические мутагены. Простейшие живые организмы вызывают мутации у животных, составляют класс биологических мутагенов – вирусы, бактерии, гельминты, растительные экстракты и другие. Механизм – проникновения

в клетки чужеродной ДНК. Широкий спектр мутаций – в основном хромосомные перестройки, генные мутации.

Закон гомологических рядов наследственной изменчивости Н.И. Вавилова.

Закон гомологических рядов наследственной изменчивости был сформулирован Николаем Ивановичем Вавиловым, выдающимся генетиком и селекционером, внесшим бесценный вклад в мировую науку.

Сущность закона:

1. Виды и роды, генетически близкие между собой, характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости с такой правильностью, что зная ряд форм в пределах одного вида можно предвидеть нахождение параллельных форм у других видов и родов. Чем ближе генетически расположены роды и виды, тем полное сходство в рядах их изменчивости.

2. Целые семейства растений характеризуются определенным циклом изменчивости, проходящим через все роды и виды семейства.

Этот закон универсален. Он соответствует всем организмам. Гомологические ряды отмечены у разных классов и типов животных. Например, у разных классов животных встречается мутация альбинизм, короткопалость.

Репарирующие системы клетки.

Повреждения в ДНК, возникающие спонтанно или индуцированно, не всегда реализуются в виде мутаций. Часть из них устраняется или исправляется с помощью специальных репарирующих ферментов. Основные механизмы репарации: фотореактивация и темновая репарация.

Фотореактивация осуществляется фотореактивирующим ферментом. Видимый свет активирует молекулу фермента, она разъединяет димер тимина на 2 отдельных и восстанавливается.

Темновая репарация – механизм исправления различных повреждений молекулы ДНК, вызванных мутагенами (рисунок 15).

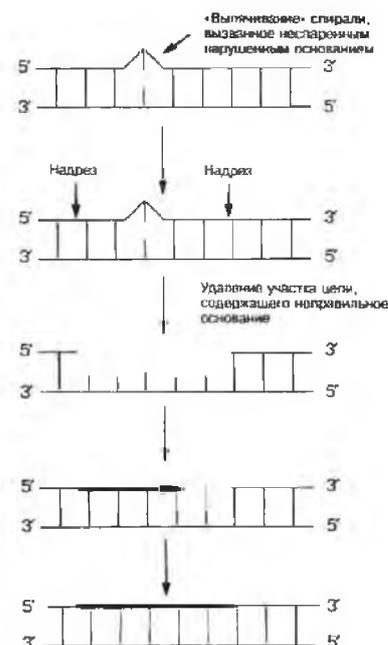


Рисунок 15 – Схема темновой репарации [28]

Осуществляется при участии 4 ферментов в 4 последовательных этапа:

1 этап – эндонуклеаза узнает место повреждения ДНК и надрезает поврежденный участок с двух сторон. Происходит выщепление поврежденного участка. Образуется брешь.

2 этап – экзонуклеаза расширяет брешь, удаляя из нити 500-1000 нуклеотидов.

3 этап – фермент ДНК-полимераза синтезирует удаленный участок по правилу комплементарности.

4 этап – лигаза скрепляет синтезированные фрагменты ДНК друг с другом.

Таким образом осуществляется полное восстановление поврежденных участков молекулы ДНК.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Кем был предложен термин «мутация»?
2. Кто изучал впервые индуцированный мутагенез?
3. Какие выделяют основные группы мутагенов?
4. Как делятся геномные, хромосомные и генные мутации?
5. Как происходит темновая репарация?
6. Как осуществляется генетический мониторинг загрязнения окружающей среды?

Основные формируемые понятия: мутация, мутаген, мутант, мутагенез, геномные, хромосомные и генные мутации, полиплоидия, гетероплоидия, аллоплоиды, автоплоиды, репарация, генетический мониторинг.

Практическая часть

Задание 1. Составить таблицу по характеристике основных групп мутагенов на основании данных учебной литературы.

Таблица 6 - Характеристика основных групп мутагенов

Группы мутагенов	Представители	Мутагенный эффект
1. Химические мутагены		
1) алкалоиды		
2) окислители		
3) алкилирующие соединения		
4) ингибиторы синтеза азотистых оснований		
2. Физические мутагены		
1) ионизирующие излучения		
2) ультрафиолетовое излучение		
3. Биологические мутагены		

Задание 2. Провести сравнение диплоидной и тетраплоидной ржи по следующим показателям: длина колоса, среднее количество зерен в колосе, средняя масса 100 зерен. Сделать обобщающий вывод.

Задание 3. Решение задач по генным мутациям.

Пример: Аминокислотный состав полипептида кодируется участком ДНК со следующей последовательностью азотистых оснований: АГТ АТА ТТА ЦАГ.

Вопрос: Как изменится аминокислотный состав полипептида, если в молекуле ДНК произойдет замена пятого азотистого основания на гуанин?

Вопрос: Как изменится аминокислотный состав полипептида, если в молекуле ДНК произойдет утрата пятого азотистого основания?

До мутации:

ДНК АГТ АТА ТТА ЦАГ

РНК УЦА УАУ ААУ ГУЦ

Полипептид-серин-тирозин-аспаргин-валин

После мутации:

ДНК АГТ ААТ ТАЦ АГ...

УЦА УУА АУГ УЦ...

Серин-лейцин-метионин

Самостоятельное решение задач из сборника.

ТЕМА 8. МОДИФИКАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Цель занятия: изучить механизмы взаимодействия организмов с окружающей средой; научиться проводить статистический анализ модификационной изменчивости.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Модификационная изменчивость как результат реализации генотипа в различных условиях среды.
2. Понятия о норме реакции.
3. Типы модификационных изменений (адаптивные модификации, морфозы, фенкопии).
4. Влияние модификаций на проявление признаков в онтогенезе.
5. Условия, которые необходимо соблюдать при изучении модификационной изменчивости.
6. Механизм модификаций.
7. Роль модификационной изменчивости в адаптации организмов к условиям внешней среды и значение ее для эволюции.

Теоретическая часть

Различают два основных типа **изменчивости** живых организмов: наследственную и ненаследственную. Первая может быть мутационной и комбинативной. Вторую называют **модификационной изменчивостью**. К ней относят изменения признаков, которые не сохраняются при половом размножении, поскольку эти изменения не затрагивают генотипа. Ее также называют **фенотипической изменчивостью**.

Модификационная изменчивость возникает в результате взаимодействия

организмов с окружающей средой, т.е. в процессе реализации генетической информации. Разные организмы по-разному реагируют на воздействия факторов внешней среды. Существует такое понятие как норма реакции. Это — пределы модификационной изменчивости, которые определяются возможностями данного генотипа.

Характерной особенностью модификаций является то, что одно и то же воздействие вызывает одинаковое изменение у всех особей, которые ему подвергались. По этой причине Ч. Дарвин назвал модификационную изменчивость определенной. Модификации особенно хорошо наблюдать у особей, идентичных по генотипу, но помещенных в разные условия обитания. Так, значительные различия по многим признакам проявляются у растений одного и того же вида, растущих в горных и долинных условиях. В горах растения обычно приземистые, с короткими стеблями, прикорневыми листьями, глубокими корнями; в долине же растения выше, их корневая система расположена ближе к поверхности почвы. При перемещении растений в другое местообитание модификации исчезают. Хорошо известны модификации растений, возникающие под влиянием разного освещения, густоты посева, изменения питания.

Не менее разнообразны модификации у животных. Известны изменения телосложения рыб в зависимости от характера водоема. Так, например, в озерах и медленных реках (т.е. в крупных водоемах) караси более крупные и округлые. В прудах и малых болотистых озерах рыбы значительно мельче, и тело у них удлиненное.

У кур под влиянием длины светового дня изменяется яйценоскость; у крупного рогатого скота и лошадей при больших физических нагрузках увеличивается объем мышц, объем легких, усиливается кровообращение.

Адаптивный характер обычно присущ модификациям, которые вызываются воздействием обычных средовых факторов. Если же организм попадает под действие необычного фактора или же резко увеличивается интенсивность обычного, то могут возникать неадаптивные модификации, часто имеющие характер уродств. Такие изменения называют **морфозами**.

Некоторые модификации, возникающие под действием облучения, экстремальных температур и других сильнодействующих факторов, имитируют специфические мутации. Так, под влиянием температурного шока, которому подвергались куколки дрозофилы, появились мухи с загнутыми крыльями, вырезкой на крыльях, короткими крыльями, неотличимые от мух некоторых мутантных линий. Такие модификации носят название **фенокопий**.

Модификационная изменчивость характеризуется следующими основными свойствами: 1) ненаследуемость; 2) групповой характер изменений (особи одного вида, помещенные в одинаковые условия, приобретают сходные признаки); 3) соответствие изменений действию фактора среды; 4) зависимость пределов изменчивости от генотипа.

Образование модификационных изменений имеет приспособительное значение в жизни организма.

Например кожа, темнея при загаре, ограничивает проникновение ультра-

фиолетовых лучей внутрь тела, что позволяет дольше находиться на солнце без отрицательных последствий.

В сельском хозяйстве, зная норму реакции для каждой породы, можно добиваться оптимальных показателей продуктивности.

Основные формируемые понятия: модификации, морфозы, норма реакции, фенкопии, вариационный ряд.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Что такое модификационная изменчивость?
2. Свойства модификационной изменчивости?
3. Значение модификационной изменчивости?
4. Что такое морфозы и модификации?
5. Что представляет собой норма реакции?
6. Формы модификационной изменчивости?
7. Примеры модификационной изменчивости у человека, растений, животных.

Практическая часть

Задание 1. Построение вариационного ряда и вариационной кривой. По данным индивидуальных заданий.

Методика выполнения задания:

1. Определить число классов вариационного ряда. Рекомендуется брать при следующем числе вариант: 25-40, 40-60, 60-100, 100-200, соответственно следующее число классов: -6, 6-8, 7-10, 8-12.
2. Найти максимальную и минимальную варианты, т.е. *lim max* и *lim min*.
3. Найти величину классного промежутка (*K*), которая определяется следующим образом:

$$K = \frac{\max - \min}{\text{число} \cdot \text{классов}}; \quad \text{Например: } K = \frac{6180 \text{ кг} - 3116 \text{ кг}}{8} = 383 \text{ кг}$$

Полученное число (383) округляют до целого (*K* = 400).

4. По прилагаемой форме построить классы вариационного ряда.

В начале первого класса записывается округленное минимальное (3100) значение признака. К этой величине прибавляется классный промежуток (*K*) – получается верхняя граница класса. Началом второго класса служит верхняя граница предыдущего, т.е. первого, класса (3500).

Так строят классы до тех пор, пока в последний класс сможет попасть животное с максимальной величиной признака. Нижнюю границу каждого класса, начиная со второго, уменьшают на величину, равную точности измерения признака.

5. Разнести животных по классам в соответствии с величиной их признака. В соответствующем классе ставят об этом отметку:

. - одна, .. - две, ... - три, - четыре, - пять, - шесть, - семь, - восемь, - девять, - десять, и т.д., затем значки переводят в цифры.

№	Классы	Разноска	Частоты, f	Отклонения, a	fa	fa^2
1	3100-3500					
2	3501-3900					
3	3901-4300					
4	4301-4700					
	и т.д.		$\sum n$		$\sum fa$	$\sum fa^2$

Задание 2. Осуществить графическое изображение вариационного ряда и проанализировать характер распределения вариантов.

Методика выполнения задания:

1. На горизонтальной оси откладываются классы, а на вертикальной оси – число животных.
 2. Количество животных в каждом классе изображается в виде столбиков с основанием, равным величине классного промежутка, и высотой, соответствующей числу животных в каждом классе. Получается ступенчатая кривая, или гистограмма.
 3. Из середины каждого класса восстанавливается перпендикуляр высотой, равной числу животных. Вершины перпендикуляров соединяются прямыми линиями. Получается линейная кривая.
 4. Анализируется характер распределения вариантов (эксцесс, асимметрия, многовершинность).
- Сделайте вывод об особенностях распределения вашего признака: какое максимальное и минимальное значения признака, каков размах вариации ($X_{\max} - X_{\min}$), какие значения встречаются чаще всего, а какие реже. Какие причины могут влиять на разницу проявления признака?

ТЕМА 9. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОНТОГЕНЕЗА И ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ЛЕКАРСТВАМ

Цель занятия: изучить сущность взаимосвязи между генами и признаками, принципы и механизмы генной активности в онтогенезе.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Понятие и генетическая сущность онтогенеза.
2. Влияние гена на развитие признака у прокариот и эукариот.
3. Дифференциальная активность генов.
4. Регуляция действия генов у прокариот и эукариот.

5. Влияние среды на развитие признака.
6. Критические периоды в развитии организма.
7. Индивидуальная чувствительность к лекарствам.

Теоретическая часть

Индивидуальное развитие особи называется **онтогенезом** (Э. Геккель, 1866) (рисунок 16).

Особью, или **индивидом** (от лат. *individuum* – неделимый) называется неделимый далее организм (от лат. *organizo* и франц. *organisme* – устраиваю, придаю стройность). Главные существенные признаки особи – это ее целостность, строгая взаимозависимость всех частей, органов и систем органов. Разделить особь на части без потери морфофункциональной индивидуальности невозможно.



Рисунок 16 – Онтогенез [12]

Онтогенез включает две группы процессов: *морфогенез* и *воспроизведение* (репродукцию) (рисунок 16).

Онтогенез многоклеточных организмов сопровождается рядом общих основных процессов:

- **рост** – увеличение числа клеток или их объема (растяжение);
- **гистогенез** – образование и дифференцировка тканей;
- **органогенез** – образование органов и систем органов;
- **морфогенез** – формирование внутренних и внешних морфологических признаков;
- **физиолого-биохимические преобразования.**

У животных важную роль в регуляции онтогенетических процессов играют эндокринная и нервная системы. В онтогенезе высших животных выделяют следующие этапы (периоды) онтогенеза:

- **предзародышевый** (предэмбриональный) – развитие половых клеток (гаметогенез) и оплодотворение;
- **зародышевый** (эмбриональный) – развитие организма под защитой яйцевых и зародышевых оболочек или под защитой материнского организма;
- **послезародышевый** (постэмбриональный) – до достижения половой зрелости и взрослое состояние – размножение, забота о потомстве, старение и гибель.

Дифференцировка – это процесс формирования структурно-функциональной организации клеток, в результате которого клетки приобретают способность к выполнению определенных функций.

Последовательность этапов дифференцировки:

- ✓ Первопричиной дифференцировки клеток является химическая разнородность цитоплазмы клеток, которая увеличивается после оплодотворения.
- ✓ Химическая разнородность цитоплазмы blastomeres. В разных blastomeres разные индукторы.
- ✓ Разные индукторы включают в работу разные гены.
- ✓ Синтезируются разные белки и ферменты.
- ✓ Различные ферменты катализируют разные типы биологических реакций.
- ✓ В разных blastomeres идет синтез разных тип-тканеспецифических белков, вследствие чего образуются другие типы клеток (морфологическая разнородность).
- ✓ Различные типы клеток образуют разные ткани.
- ✓ Из разных тканей формируются разные органы.

Морфогенез (формообразование) – это внешнее проявление развития организма. В ходе морфогенеза количественные изменения переходят в качественные.

Модификационная изменчивость – это изменчивость фенотипа без изменения генотипа. Она происходит под воздействием факторов среды и влияет на ферментативные реакции, протекающие в организме, носит приспособительный характер. Эта изменчивость ненаследственная.

При изменении условий среды иногда признак изменяется так же, как и под влиянием действия генов, но эти изменения ненаследственные (**фенокопии**).

Критические периоды – периоды эмбриогенеза наибольшей чувствительности зародыша к воздействиям факторов внешней среды (температура, инфекции, лекарства).

Основные формируемые понятия: онтогенез, периоды онтогенеза, морфогенез, дифференцировка, оперон, ген-оператор, ген-регулятор, репрессор, индуктор, модификационная изменчивость, критические периоды, норма реакции.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Что такое онтогенез?
2. Кто ввел термин онтогенез?
3. На какие периоды подразделяется онтогенез млекопитающих?
4. Что такое морфогенез?
5. Что представляет собой главный механизм дифференцировки?
6. Что входит в состав оперона?
7. Какой белок синтезирует ген-регулятор?

Практическая часть

Задание 1. Зарисовать последовательную цепь превращений фенилаланина в никотиновую кислоту. Ответить на вопрос: «Что произойдет при мутации гена, контролирующего 2-5 этапы превращения фенилаланина?»

Задание 2. Составить таблицу по характеристике критических периодов в эмбриогенезе крупного рогатого скота, кур (таблица 17).

Таблица 7 - Характеристика критических периодов в эмбриогенезе человека, крупного рогатого скота, кур

Вид	Период эмбриогенеза	Содержание процессов органогенеза и дифференцировки
Крупный рогатый скот		
Куры		

Задание 3. Составить таблицу по характеристике гемоглобина и взрослого организма (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика гемоглобинов плода и взрослого организма

Тип гемоглобина	Полипептидные цепи
НВ А	
НВ F	

ТЕМА 10. ГЕНЕТИКА ПОПУЛЯЦИЙ

Цель занятия: научиться определять частоты аллелей и генотипов в популяциях. Ознакомиться с действием эволюционных факторов на структуру популяции животных.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Понятие о популяции.
2. Структура свободно размножающейся популяции. Закон Харди-Вайнберга.
3. Основные факторы эволюции в популяции.
4. Основные свойства популяции.

Теоретическая часть

Популяция - это совокупность особей одного вида, длительно занимающих определенный ареал, свободно скрещивающихся между собой и относительно изолированных от других особей вида.

Выделяют **панмиксные** популяции (нет ограничений к свободному выбору полового партнера) и **непанмиксные** (есть ограничения в выборе полового партнера).

По численности популяции бывают *большие* (более 4000 особей) и *малые* (менее 4000 особей) - *демы* и *изоляты*.

Основная закономерность, позволяющая исследовать генетическую структуру больших популяций, была установлена в 1908 году независимо друг от друга английским математиком Г. Харди и немецким врачом В. Вайнбергом.

Если численность популяции велика, существует панмиксия, практически отсутствуют мутации по данному признаку, не действует естественный отбор, отсутствуют приток и отток генов, то такая популяция называется *идеальной*.

Закон Харди-Вайнберга формулируется следующим образом: в идеальной популяции соотношение частот генов и генотипов – величина постоянная из поколения в поколение.

Если обозначить частоту встречаемости доминантного гена - p , а частоту встречаемости его рецессивной аллели - q , то $p + q = 1$ (100%). Частота встречаемости доминантных гомозигот будет p^2 , частота встречаемости гетерозигот - $2pq$, частота встречаемости рецессивных гомозигот - q^2 .

$$p + q = 1 \text{ (const)},$$
$$p^2 AA + 2pq Aa + q^2 aa = 1 \text{ (const)}$$

Идеальная популяция не эволюционирует, она стабильна, и изменения соотношения частот генов и генотипов не происходит. Таких популяций в природе не существует, так как действуют факторы, нарушающие равновесие генов. Действие этих факторов более заметно в малых популяциях. К ним относят: мутационный процесс, естественный отбор, дрейф генов, миграции, популяционные волны, изоляцию.

Основные формируемые понятия: популяция, чистая линия, генофонд, миграция, дрейф генов, гомеостаз, генетический груз.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Что такое генофонд?
2. Какие популяции называются панмиксными?
3. Что такое генетический груз?
4. Что такое популяционные волны?
5. Что такое дрейф генов?
6. Перечислите виды изоляций.
7. Какие бывают виды естественного отбора?

Практическая часть

Примеры решения типовых задач

1. В популяции беспородных собак города Витебска было найдено 245 животных коротконогих и 24 с нормальными ногами. Коротконогость у собак – доминантный признак (А), нормальная длина ног – рецессивный (а). Определить частоту аллелей А и а и генотипов АА, Аа и аа в данной популяции.

Решение:

1. Находим общее количество собак: $245+24 = 269$

2. Вычисляем процент рецессивных особей q^2aa :

$$q^2 = 24 : 269 \times 100\% = 9\% = 0,09$$

1. Определяем частоту аллеля a $qa = \sqrt{0,09} = 0,3$

2. Определяем частоту аллеля A $pA = 1 - 0,3 = 0,7$

3. Определяем частоту генотипа AA $p^2 = 0,7^2 = 0,49$

4. Определяем частоту генотипа Aa $2pq = 2 \times 0,7 \times 0,3 = 0,42$

Структура популяции будет выглядеть следующим образом:

$$0,49AA + 0,42Aa + 0,09aa = 1.$$

Самостоятельное решение задач из сборника.

ТЕМА 11. ГЕНЕТИКА МИКРООРГАНИЗМОВ

Цель занятия: изучить особенности строения и размножения прокариотических клеток и вирусов, сущность явлений трансформации, трансдукции, конъюгации как способов обмена генетической информацией у микроорганизмов.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Строение генетического материала у бактерий и вирусов.
2. Размножение вирусов и бактерий.
3. Способы передачи наследственной информации у микроорганизмов.
4. Трансформация.
5. Трансдукция.
6. Конъюгация.

Теоретическая часть

Генетика микроорганизмов – раздел общей генетики, в котором объектом исследования служат бактерии, микроскопические грибы, актинофаги, вирусы животных и растений, бактериофаги и др. микроорганизмы.

Генетика микроорганизмов зародилась в 1940 году, когда Бидл и Татум поставили эксперимент по получению и анализу индуцированных мутаций по грибу нейроспора.

Мельчайшие живые частицы – это вирусы. Возбудители болезней грипп, менингит и т.д. Вирусы – паразиты животных, растений и микроорганизмов. Вирусы различают по структуре форме и размерам (рисунок 17).

Вирусы бактерий называются бактериофагами (пожиратели бактерий). Все фаги делятся на вирулентные и умеренные.

Вироиды – это вирусоподобные частицы – мельчайшие инфекционные агенты, лишенные даже простейшего белкового чехла (имеющегося у всех ви-

русов); они состоят только из замкнутой в кольцо одноцепочечной РНК.

Трансформация бактерий – это перенос ДНК изолированной из одних клеток в другие.

Процесс трансформации включает следующие стадии: 1) присоединение двухцепочной ДНК к рецепторным сайтам на поверхности клетки реципиента, число которых ограничено; 2) необратимое поглощение ДНК донора; 3) превращение двухцепочных ДНК в одиночные фрагменты; 4) присоединение одноцепочных ДНК к хромосоме реципиента; 5) фенотипическое проявление интегрированного гена донора в трансформированной клетке.

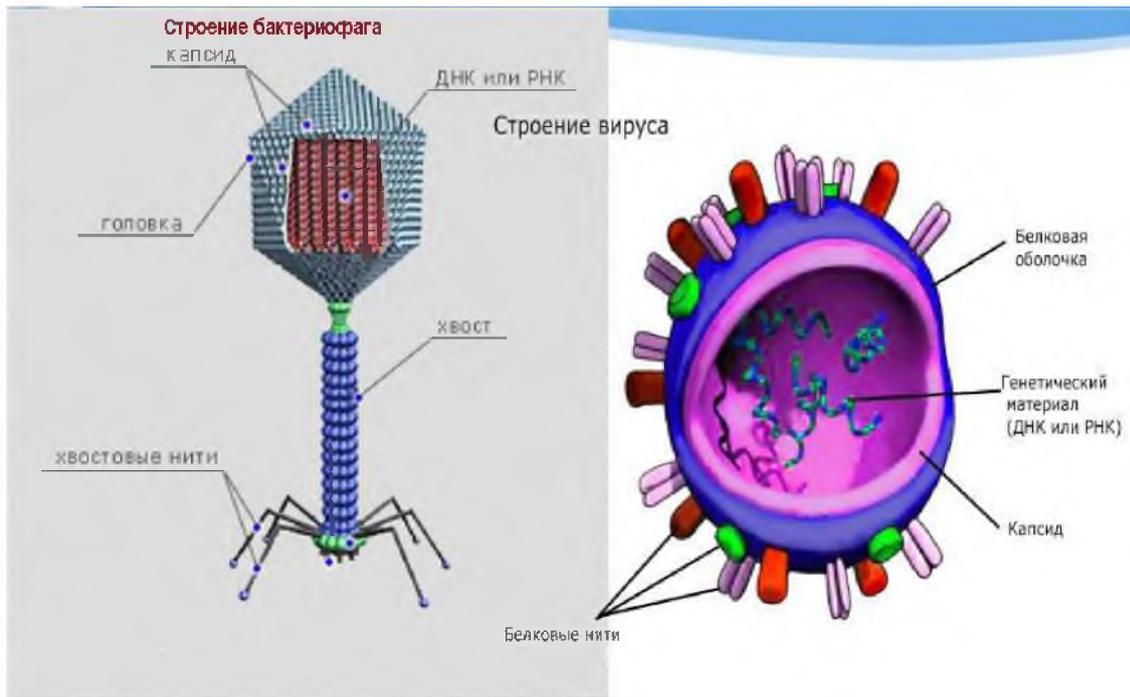


Рисунок 17 – Строение вируса [22]

Трансдукция – перенос ДНК из одной клетки в другую с помощью бактериофагов. Различают три типа трансдукции: общую (неспецифическую), ограниченную (или специфическую) и abortивную.

Конъюгация – непосредственный контакт между клетками бактерий, сопровождаемый переносом генетического материала из клетки донора в клетку реципиента.

Вопросы для проверки самоподготовки

1. Отличие клетки бактерий от эукариотической клетки?
2. Строение вируса. Где размножаются вирусы?
3. Какие вирусы являются вирулентными? Какие – умеренными?
4. В чем сущность специфической и неспецифической трансдукции?

Основные формируемые понятия:

бактерия, вирус, трансформация, трансдукция, конъюгация, нуклеоид, плазмида, бактериофаги, вирионы.

Практическая часть

Задание 1. Составить таблицу основных отличий эукариотической клетки от прокариотической.

Таблица 1- Отличие прокариотической клетки от эукариотической

№№	Признаки	Прокариотическая клетка	Эукариотическая клетка
1.	Наличие оформленного ядра		
2.	Наличие кариолеммы		
3.	Генетический аппарат клетки		
4.	Наличие органоидов		
5.	Виды деления клеток		

Задание 2. Составить таблицу по характеристике форм обмена генетической информацией у бактерий и вирусов

Таблица 2 - Характеристика форм обмена генетической информацией у бактерий и вирусов

№№	Показатели	Форма обмена		
		Трансформация	Трансдукция	Конъюгация
1.	У каких организмов имеет место?			
2.	Способ передачи генетической информации			
3.	Перспективы использования при лечении заболеваний, вызываемых мутантными генами			

ТЕМА 12. ОСНОВЫ БИОТЕХНОЛОГИИ

Цель занятия: изучить особенности основных видов биотехнологии в различных сферах производства, ознакомиться с основными направлениями и задачами биотехнологии; изучить методы получения и клонирования генов; изучить ферменты, применяемые в технологии рекомбинантных ДНК; изучить методы получения трансгенных, клонированных, химерных животных и ознакомиться с основными направлениями их использования.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Понятие о биотехнологии.
2. Генная инженерия и ее задачи.
3. Клеточная инженерия.
4. Эмбриогенетическая инженерия. Клонирование млекопитающих. Искусственное получение химерных животных.
5. Трансгенные животные. Методы получения и перспективы использования.

Теоретическая часть

Термин «биотехнология» был введен в 1917 году венгерским инженером Карлом Эреки при описании процесса крупномасштабного выращивания свиней с использованием в качестве корма сахарной свеклы.

Термин «биотехнология» включает составляющие «биос», «техне», «логос» греческого происхождения (от греч. «биос» – жизнь, «техне» – искусство, мастерство, умение и «логос» – понятие, учение).

Биотехнология – это промышленное использование биологических процессов и систем на основе получения высокоэффективных форм микроорганизмов, культур клеток и тканей растений и животных с заданными свойствами.

Основными направлениями биотехнологии являются: генная инженерия, клеточная инженерия, эмбриогенетическая инженерия, инженерная биотехнология, микробиологическое производство БАВ и препаратов, традиционная биотехнология.

Перспективы биотехнологии:

В настоящее время достижения биотехнологии перспективны в следующих отраслях:

- в промышленности (пищевая, фармацевтическая, химическая, нефтегазовая) – использование биосинтеза и биотрансформации новых веществ на основе сконструированных методами генной инженерии штаммов бактерий и дрожжей с заданными свойствами на основе микробиологического синтеза;
- в экологии – повышение эффективности экологизированной защиты растений, разработка экологически безопасных технологий очистки сточных вод, утилизация отходов агропромышленного комплекса, конструирование экосистем;
- в энергетике – применение новых источников биоэнергии, полученных на основе микробиологического синтеза и моделированных фотосинтетических процессов, биоконверсии биомассы в биогаз;
- в сельском хозяйстве – разработка в области растениеводства трансгенных агрокультур, биологических средств защиты растений, бактериальных удобрений, микробиологических методов рекультивации почв; в области животноводства – создание эффективных кормовых препаратов из растительной, микробной биомассы и отходов сельского хозяйства, репродукция животных на основе эмбриогенетических методов;

- в медицине – разработка медицинских биопрепаратов, моноклональных антител, диагностикумов, вакцин, развитие иммунобиотехнологии в направлении повышения чувствительности и специфичности иммуноанализа заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Биообъект – это продуцент, биосинтезирующий нужный продукт, либо катализатор, фермент, который катализирует присущую ему реакцию.

Биотехнология использует либо продуценты – микроорганизмы, растения, высшие животные, либо использует изолированные индивидуальные ферменты. Современная биотехнология использует такие достижения, как искусственные культуры клеток и тканей. Особое достижение биотехнологии – это *генно-инженерные продуценты*, микроорганизмы, имеющие рекомбинантные ДНК.

Среди множества биологических объектов, используемых в молекулярной биотехнологии, чаще применяются *Escherichia coli*, одноклеточные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и различные клеточные линии животного происхождения.

Генетическая инженерия – это технология получения новых комбинаций генетического материала путем проводимых вне клетки (*in vitro*) манипуляций с молекулами нуклеиновых кислот и переноса созданных конструкций генов в живой организм.

«**Рекомбинантными ДНК**» называют молекулы ДНК, полученные путем соединения природных или синтетических фрагментов ДНК с молекулами, способными реплицироваться в клетке.

Молекула рекомбинантной ДНК представляет собой соединенные в бесклеточной системе два компонента: вектор, обеспечивающий механизм репликации и экспрессии, и фрагмент клонируемой («чужеродной») ДНК, содержащий интересующие исследователя генетические элементы.

Первая рекомбинантная ДНК получена в 1972 г. (П. Бергом с сотр.). Формально 1972 г. следует считать датой рождения генетической инженерии.

Основные этапы развития генетической инженерии:

Первый этап начинается с доказательства принципиальной возможности получения рекомбинантных молекул ДНК *in vitro*. Эти работы касаются получения гибридов между различными плазмидами. Была доказана возможность создания рекомбинантных молекул с использованием исходных молекул ДНК из различных видов и штаммов бактерий, их жизнеспособность, стабильность и функционирование.

Второй этап связан с началом работ по получению рекомбинантных молекул ДНК между хромосомными генами прокариот и различными плазмидами, доказательством их стабильности и жизнеспособности.

Третий этап – начало работ по включению в векторные молекулы ДНК (ДНК, используемые для переноса генов и способные встраиваться в генетический аппарат клетки-реципиента) генов эукариот, главным образом, животных.

Задачи генной инженерии:

- получение генов;
- получение рекомбинантной ДНК;
- клонирование рекомбинантной ДНК;
- перенос трансгена в отдельные живые клетки для получения необходимого продукта.

Методы получения генов

В условиях *in vitro* гены выделяют:

1. Рестрикционный метод.
2. Химический синтез.
3. Ферментативный синтез.
4. Химико-ферментативный синтез.

Рестриктазы

Расщепление ДНК в специфических участках нуклеотидных последовательностей осуществляется особыми ферментами – рестрицирующими нуклеазами (рестриктазами), способными разрушить чужеродную ДНК.

Рестриктазы (своеобразные «молекулярные ножницы»), действуя на двухцепочную ДНК, «узнают» в ней определенную последовательность из 4-6 нуклеотидов. Рестриктазы могут разрезать любые ДНК, лишь бы в них были распознаваемые участки. Рестриктазы разрезают обе цепи ДНК по середине или с некоторым смещением.

Для того чтобы рекомбинантная ДНК стала составной частью генетического аппарата клетки, она должна либо встроиться (интегрироваться) в ее геном и реплицироваться за его счет, либо быть способной к автономной репликации.

Вектор – часть молекулы ДНК.

К числу векторов относят *плазмиды, бактериофаги, неинфицированные вирусы животных.*

Векторы должны обладать следующими особенностями:

- Иметь субстратные участки для определенных рестриктаз.

- Иметь свойства репликона.

Содержать один или несколько маркерных генов, которые после проникновения вектора в клетку придают ей фенотип, свидетельствующий о присутствии вектора.

Полимеразная цепная реакция – современный метод молекулярной биологии. Этот метод разработан Кэри Мюллисом (Нобелевская премия в 1993 году). Использование ПЦР позволяет амплифицировать (размножить) ДНК или ее фрагменты *in vitro*, увеличивая число копий в миллионы раз за несколько часов.

ПЦР осуществляют в амплификаторе с помощью специального термостабильного фермента ДНК полимеразы (Таг-полимеразы), набора всех четырех нуклеотидов А, Т, Г и Ц и коротких олигонуклеотидных затравок-праймеров. Праймеры – это короткие, длиной в 20-30 нуклеотидов, одноцепочные фрагменты ДНК, комплементарные 3'-концевым последовательностям копируемой ДНК-матрицы. Благодаря праймерам ограничивается фрагмент ДНК, который

будет скопирован Tag-ДНК-полимеразой, присоединяющийся к 3'-концам праймеров и достраивающий их до заданной длины.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) протекает в три стадии (рисунок 18):

1. *Денатурация*. Инкубационную смесь, в которой содержится образец нужной ДНК, нагревают до температуры 90°C. При этом в течение 15 секунд происходит разрушение слабых водородных связей между нитями ДНК, и из одной двухцепочной молекулы образуется две одноцепочечные.

2. *Гибридизация праймеров*. Температуру снижают до 50°C. При этом происходит гибридизация цепей ДНК с праймерами. Эта стадия обычно протекает 30 секунд.

3. *Полимеризация*. Инкубационную смесь нагревают до температуры 70°C. При этой температуре Tag-полимераза удлиняет оба праймера с их 3'-концов. Праймеры дорастают до размеров матрицы. Этот процесс протекает в течение 90 секунд. В результате количество ДНК удваивается.

Преодолеть биологические границы видов и использовать межвидовую генетическую изменчивость для создания новых форм животных можно с помощью переноса генов.

Под переносом чужеродного гена понимают пересадку *in vitro* рекомбинантной конструкции гена в клетки другого животного вне зависимости от его видовой принадлежности. Если рекомбинантная конструкция гена интегрировалась в геном другого животного, то такой ген обозначается как трансген.



Рисунок 18 – Полимеразная цепная реакция (ПЦР)[14]

Кодируемый трансгеном белок носит название *трансгенного продукта*. Животное, которое содержит в своем геноме трансген, называется *трансгенным*. Если животные передают трансгены своим потомкам, то образуются родственные группы трансгенных животных, или трансгенные субпопуляции, например трансгенные линии.

Первые трансгенные сельскохозяйственные животные были получены в 1985 г. [Brem et al., 1985, Hammer et al., 1985].

Для переноса генов млекопитающих используют методы:

- микроинъекция рекомбинантной ДНК в пронуклеус зиготы;
- использование ретровирусов в качестве векторов;
- инъекция трансформированных эмбриональных стволовых клеток в эмбрион;
- перенос трансформированных ядер генеративных и соматических клеток;
- использование сперматозоидов как переносчиков ДНК;
- электропорация.

Все методы переноса генетической информации млекопитающих охватывают ранние этапы онтогенеза – от оплодотворенной яйцеклетки до формирования бластоцисты, способной имплантироваться в матку реципиента.

Перенос генов методом микроинъекции ДНК в пронуклеус зиготы.

Введение экзогенной ДНК в пронуклеус зиготы – основной метод получения трансгенных животных, задачу переноса генов лабораторным млекопитающим (мышам) впервые удалось разрешить Дж. Гёрдону в 1980 г. Было доказано, что при микроинъекции чужеродных генов в мужской пронуклеус зиготы они интегрируются в хромосоме реципиента, а затем в ходе развития эмбриона и новорожденного животного распределяются по соматическим и половым клеткам.

Использование ретровирусов в качестве векторов. При переносе чужеродных генов в оплодотворенные и соматические клетки животных в качестве векторов используют ретровирусы, способные внедряться в геном эмбрионов (рисунок 19). Ретровирусы относятся к семейству РНК-содержащих вирусов. Содержат молекулы одноцепочной линейной РНК и обратную транскриптазу (ревертазу) – фермент, с помощью которого в клетке происходит специфический синтез ДНК на РНК. В этом случае генетическая информация передается в обратном направлении, т. е. от РНК к ДНК. Обратная транскриптаза в ретровирусах способна синтезировать по матрице РНК комплементарную в ней цепь ДНК, которая служит матрицей другой комплементарной ДНК-цепи. Вследствие этого создается двухспиральная молекула ДНК, содержащая генетическую информацию вирусной РНК. Такая ДНК интегрируется в хромосомную ДНК клетки, образуя провирус. Под провирусом понимается форма существования генома вируса, при которой этот геном объединен с генетическим материалом клетки-хозяина в единые молекулы ДНК.

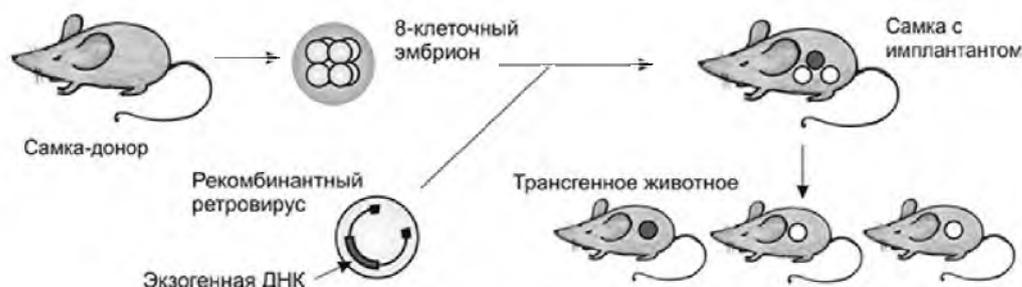


Рисунок 19 – Схема получения линии трансгенных мышей с использованием ретровирусных векторов (Н.А. Воинов) [27]

Инъекция трансформированных эмбриональных стволовых клеток в эмбрион. Клеточные популяции, из которых образуются ткани, – это клоны, возникшие из эмбриональных стволовых клеток или клеток родоначальниц. Стволовые клетки способны делиться и дифференцироваться в одном или нескольких направлениях, т. е. они политотипотентны. Эмбриональные стволовые клетки получают из бластоцисты мыши. Такие клетки можно размножить, культивировать *in vitro*, создавать банки клеток с желательными генетическими свойствами. В выделенные клетки можно инъектировать генные конструкции (рисунок 20).

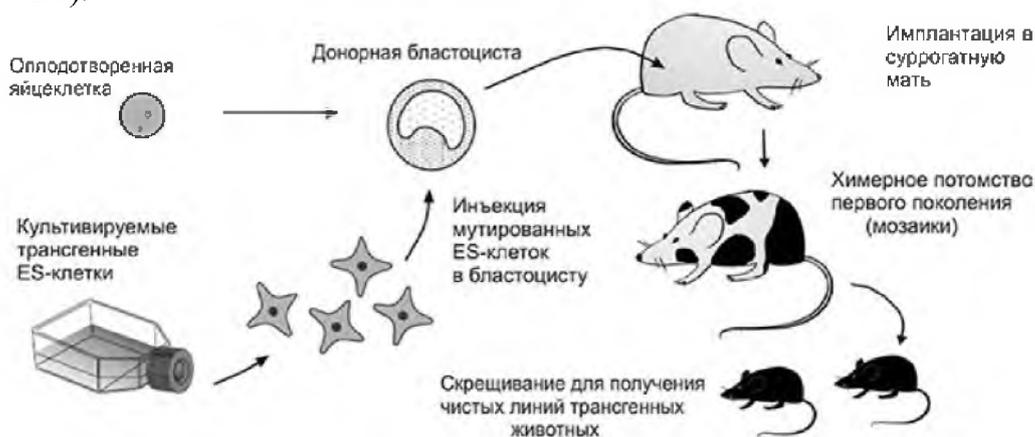


Рисунок 20 – Получение трансгенных мышей с помощью генетически модифицированных эмбриональных стволовых клеток [15]

Первые опыты по созданию трансгенной козы начались в конце мая 2005 года. Проект БелРосТрансген предполагал хирургическую трансплантацию человеческого гена козам, содержащимся на экспериментальном пастбище в Жодино. Ученые рассчитывают, что в результате трансплантации гена человека козы смогут продуцировать молоко, содержащее лекарственный белок человека, – лактоферрин. В случае успеха проекта трансгенное козье молоко будет применяться при лечении сердечно-сосудистых заболеваний и для предотвращения гастроэнтерита при искусственном вскармливании грудных детей. При традиционных технологиях получения лактоферрина (выделение его из донорской крови) стоимость одной дозы препарата составляет около 2,5 тыс. долларов США. Трансгенный способ удешевляет лактоферрин до 120 долларов. Проведенные тщательные исследования образцов ДНК родившихся животных подтвердили наличие трансгена по лактоферрину человека у двух самцов, появившихся на свет в октябре 2007 года. В настоящее время получено более 130 животных.

В развитых странах мира в настоящее время наблюдается повышенный интерес к технологиям получения трансгенных организмов. Огромные средства вкладываются частными компаниями в создание трансгенных животных и их продвижение в сельскохозяйственную практику. В настоящий момент исследования в данной области развиваются по нескольким направлениям:

1. Создание новых животноводческих пород, дающих продукты с повышенным содержанием некоторых компонентов (например, в Великобритании

существует стадо коров, молоко которых идеально подходит для приготовления сыра чеддер).

2. Создание животных, способных продуцировать несвойственные их виду белки (например, сообщалось о разработках, направленных на получение свиней, способных продуцировать интерферон человека).

3. Создание трансгенных животных, являющихся донорами при трансплантациях органов человеку.

Клеточная инженерия – одно из наиболее важных направлений в биотехнологии. Она основана на использовании принципиально нового объекта – изолированной культуры клеток или тканей эукариотических организмов.

Клеточная инженерия – это направление в науке и селекционной практике, которое изучает методы гибридизации соматических клеток, принадлежащих разным видам, возможности клонирования тканей или целых организмов из отдельных клеток.

Клеточная инженерия включает реконструкцию жизнеспособной клетки из отдельных фрагментов разных клеток, объединение двух целых клеток, принадлежащих различным видам (и даже относящихся к разным царствам - растениям и животным), с образованием новой, несущей генетический материал исходных клеток, и другие операции.

Задачи клеточной инженерии:

- получение и применение культур клеток животных, человека, растений и бактерий для культивирования вирусов с целью создания вакцин, сывороток, диагностических препаратов;

- культивирование культур клеток для получения биологически активных веществ;

- получение моноклональных антител (гибридом) для использования в медицине и ветеринарии;

- генно-инженерные манипуляции с клетками для получения новых форм, новых культур клеток, биопрепаратов и др. Способность синтезировать целевой продукт является главным критерием при отборе продуцентов. Однако микробиологическая промышленность предъявляет к продуцентам ряд других требований, важных с точки зрения технологии производства.

Микроорганизмы должны:

1) обладать высокой скоростью роста;

2) использовать для жизнедеятельности дешевые непищевые субстраты;

3) быть устойчивыми к заражению посторонней микрофлорой. Все это позволяет значительно снизить затраты целевого продукта.

Гибридизация соматических клеток. Основой клеточной инженерии является гибридизация соматических клеток – слияние неполовых клеток образованием единого целого. Слияние клеток может быть полным или же клетка-реципиент может приобрести отдельные части клетки-донора: цитоплазму, митохондрии, хлоропласты, ядерный геном или его крупные блоки.

Гибридная технология. Получение гибридом на сегодняшний день –

наиболее перспективное направление клеточной инженерии. Основная цель – «обессмертить» клетку, продуцирующую ценные вещества путем слияния с раковой клеткой и клонирования полученной гибридной клеточной линии. Наибольшее практическое значение имеют гибридомы – продукты слияния клеток злокачественных опухолей иммунной системы (миелом) с нормальными клетками той же системы – лимфоцитами. Гибриды между опухолевыми клетками и нормальными клетками иммунной системы (лимфоцитами) – т. н. гибридомы – обладают свойствами обеих родительских клеточных линий. Подобно раковым клеткам, они способны неограниченно долго делиться на искусственных питательных средах (т. е. они «бессмертны») и, подобно лимфоцитам, могут вырабатывать моноклональные (однородные) *антитела* определенной специфичности. Такие антитела применяют в лечебных и диагностических целях, в качестве чувствительных реагентов на различные органические вещества и т. п.

Общая схема получения гибридом на основе миеломных клеток и иммунных лимфоцитов включает следующие этапы (рисунок 21):

1. Получение мутантных опухолевых клеток, погибающих при последующей селекции гибридомных клеток.
2. Получение лимфоцитов – продуцентов антител к заданным антигенам. Животное (мышь, реже – крысу, кролика) иммунизируют введением антигена в брюшную полость, внутривенно или подкожно.
3. Слияние лимфоцитов с опухолевыми клетками: сливающим агентом служит полиэтиленгликоль, реже – вирус Сендай, а также мощное электрическое поле.



Рисунок 21 – Схема получения гибридомы [26]

4. Скрининг гибридных клеток. Применяют селективную среду. На этой среде родительские миеломные клетки погибают как генетически дефектные. Родители-лимфоциты, не слившиеся с миеломными клетками, тоже погибают, поскольку они не способны расти вне организма в заданных условиях. Гибридные клетки сочетают в себе способность к неограниченному росту и к синтезу нуклеотидов по запасным путям и поэтому накапливаются в культуре.

5. Проверка способности гибридных клеток продуцировать моноклональные антитела к заданному антигену.

6. Клонирование гибридных клеток, прошедших проверку на образование моноклональных антител, с постоянным контролем на стабильность их иммунных свойств.

7. Массовое культивирование гибридомы, выделение, концентрирование и очистка продуцируемых антител.

Стволовой клеткой называется клетка, способная дифференцироваться во все или только в некоторые другие типы клеток.

Стволовые клетки – источник, из которого образуются все остальные клетки организма. Они находятся в крови пуповины младенца, костном мозге и периферической крови (то есть содержащейся в артериях и венах), а также в небольших количествах во всех органах и тканях взрослого организма.

В 1908 году гистолог, профессор военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге Александр Максимов (1874-1928) исследовал развитие клеток крови.

Стволовые клетки человека не только определяют закладку органов и тканей зародыша, но и способны эффективно обновлять ткани взрослого человека.

Проблема клонирования животных приобрела в последнее время не только научное, но и социальное звучание.

Термин «клон» происходит от греческого слова «klon», что означает веточка, побег, отпрыск.

Термин «клон» был впервые использован в 1903 году Веббером (*Webber*, Германия) применительно к растениям, размножаемым вегетативно, и означал, что дочерние растения клона генетически идентичны материнскому.

Под **клоном** понимают генетически однородных потомков одной исходной особи, образующихся в результате бесполого размножения. Многочисленные потомки исходной особи имеют идентичный генотип. Клоны животных отличаются от чистых линий тем, что при одинаковой в обоих случаях фенотипической однородности в чистых линиях все гены гомозиготны, тогда как в клонах они находятся в гетерозиготном состоянии.

Работы по клонированию позвоночных были начаты на амфибиях в начале 50-х годов.

Первое клонированное животное – мышь – появилось в 1981 году.

Одним из наиболее ярких достижений генетики за последнее время является эксперимент по клонированию овцы, успешно завершённый 23 февраля 1997 года учеными Рослинского университета в Шотландии под руководством Яна Вилмута.

Пересадка ядер соматических клеток в энуклеированную яйцеклетку

Технология клонирования состоит в том, что из яйцеклетки при помощи микрохирургической операции удаляется ядро и вместо него вводится ядро соматической клетки другой особи (донора), в которой содержатся гены только донорского организма.

Для селекции особый интерес представляют высокоценные животные с известным генотипом.

Методы получения химерных животных

Понятие химера означает составное животное. В настоящее время одним из перспективных направлений биотехнологии является искусственное получение химер или генетических мозаиков. Сущность такого биотехнического метода, основанного на достижениях клеточной инженерии и микроманипуляций на ранних эмбрионах, заключается в искусственном объединении эмбриональных клеток двух и более животных, относящихся не только к одной породе, но и к разным породам и даже видам. Полученные животные – химеры – несут признаки разных генотипов. Современная микрохирургия позволяет получать химер, имеющих четырех и больше родителей.

Методы создания экспериментальных химер. Все до сих пор известные в науке экспериментальные химеры млекопитающих созданы методами агрегации двух (или более) генотипически разнородных зародышей или путем микроинъекции клеток внутриклеточной массы (ВКМ) бластоцисты доноров в бластоцель эмбриона-реципиента. Первый метод получил название агрегационный, второй – инъекционный (рисунок 22).

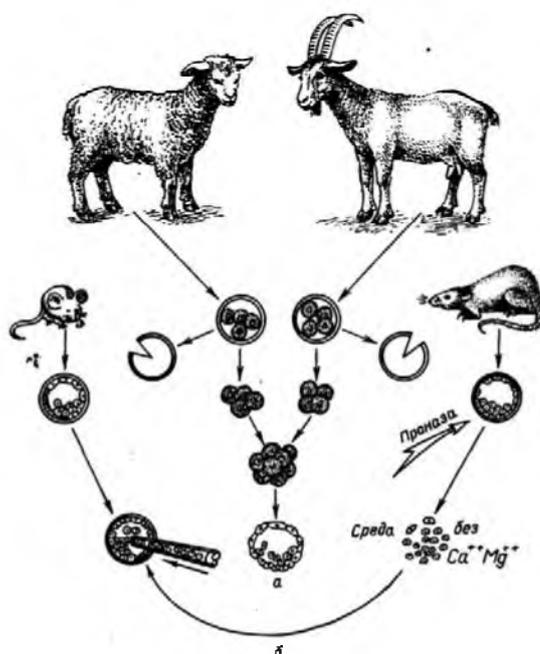


Рисунок 22 – Методы создания экспериментальных химер [9]

Агрегационный метод. Впервые агрегационный метод получения химерных мышей был разработан А. Tarkowski (1961, 1963) и В. Mintz (1962). Сущность метода состоит в следующем. Два эмбриона, различающиеся генотипами

на стадии 8-12 бластомеров, обрабатывают протеолитическим ферментом проназой, освобождают от зоны пеллюцида и сближают друг с другом в культуральной среде. Соединенные эмбрионы культивируют в течение 24-48 ч до завершения агрегации, т. е. до образования бластоцисты. В качестве среды используют среду Бринстера в каплях модифицированного раствора Кребса-Рингера с бикарбонатом, а также другие среды. Полученные таким образом химерные эмбрионы трансплантируют реципиентной мыши. Агрегационные химеры можно получать не только между двумя эмбрионами, но и между различным числом изолированных бластомеров или отдельными частями эмбрионов. При этом масса химерных эмбрионов бывает не больше, чем у обычных, т. е. она подвержена действию механизмов эмбриональной регуляции. Преимущество агрегационного метода состоит в том, что он не требует вмешательства микрохирургической техники, что позволяет широко его использовать в эмбриогенетике.

Инъекционный метод. Инъекционный метод, требующий применения микроманипуляционной техники и микрохирургического вмешательства, был разработан Гарднером (1968). При инъекционном методе используют эмбрионы, находящиеся на стадии бластоцисты. Бластоцисту удерживают всасывающей пипеткой и, используя микроманипуляторы, в трофобласте путем проколов иглами зоны пеллюцида делают отверстие, через которое инъецируют ВКМ донорского зародыша. Позднее удалось установить, что этим методом можно инъецировать не только ВКМ ранних эмбрионов, но и более дифференцированные клетки. Полученную химерную бластоцисту трансплантируют мышереципиенту.

Инъекционный метод нашел применение при получении межвидовых химер.

Первые межвидовые химеры были получены между двумя ближайшими видами мышей, которые обычно не скрещиваются: *M. musculus* и *M. caroli*. Причем было отмечено, что химерные эмбрионы, полученные инъекционным методом, нормально развивались только при пересадке их в матку того вида, чья бластоциста была использована в качестве реципиента. Например, в бластоцисту *M. musculus* вводили внутриклеточную массу эмбриона *M. caroli*. Полученные химеры имплантировались в матку *M. musculus* и благополучно развивались там, а в организме *M. caroli* погибали спустя две недели.

В 1984 году были получены межвидовые химеры между овцой и козой - овцекозы, причем практически одновременно в Англии и ФРГ. Использовались оба метода.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Когда введен термин «биотехнология»?
2. Кем введен термин «биотехнология»?
3. Что такое биотехнология?
4. Какие основные направления биотехнологии?
5. Что является объектами молекулярной биотехнологии?

6. Что такое генная инженерия?
7. Из чего состоит рекомбинантная ДНК?
8. Дайте определение термина трансгенные животные.
9. Какие основные методы получения трансгенных животных.
10. Каких трансгенных животных получили в Республике Беларусь?
11. Назовите основные направления использования трансгенных животных?
12. Что такое клеточная инженерия?
13. Какие требования предъявляет к продуцентам микробиологическая промышленность?
14. Что является основой клеточной инженерии?
15. Что такое гибридома?
16. Что такое стволовая клетка?
17. Кто и в каком году открыл стволовые клетки?
18. Где находятся стволовые клетки?

Основные формируемые понятия: биотехнология, генная инженерия, клеточная инженерия, эмбриогенетическая инженерия, микробиологический синтез, биологический объект, продуценты, биологический процесс, биологический продукт.

Практическая часть

Задание 1. Изучить «Историю развития молекулярной биотехнологии (Глик, Пастернак, 2002)». Выписать значительные даты.

Задание 2. Заполнить таблицу «Перспективы и проблемы биотехнологии»

Таблица 1 – Перспективы и проблемы биотехнологии

Перспективы	Проблемы

Задание 3. Заполнить таблицу «Направления традиционной и новейшей биотехнологии».

Таблица 2 – Направления традиционной и новейшей биотехнологии

Традиционная	Новейшая

Задание 4. Заполнить таблицу области применения биотехнологии в различных отраслях.

Таблица 3 - Области применения биотехнологии в различных отраслях

Направление биотехнологии	Отрасль хозяйства	Значение биотехнологии для развития отрасли

Задание 5. Зарисовать схему получения рекомбинантной ДНК ферментативным методом.

Задание 6. Тестирование из сборника. Решение кроссворда. Просмотр видеофильма «Экскурс в биотехнологию».

ТЕМА 13. ФАРМАКОГЕНЕТИКА: ОСНОВЫ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Цель занятия: изучить первые фармакогенетические феномены. Ознакомиться с методами гено- и фенотипирования.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Исторические предпосылки фармакогенетики. Первые фармакогенетические феномены.
2. Основные задачи фармакогенетики.
3. Основные методологические подходы фармакогенетики.
4. Фармакогенетика и фармакогеномика.
5. Экспериментальная фармакогенетика. Протеомика, биоинформатика.
6. Моногенное и полигенное наследование.

Теоретическая часть

Фармакогенетика (фармако- + генетика) - раздел медицинской генетики, изучающий генетические основы реакций организма на лекарственные вещества.

Три фармакогенетических феномена:

1. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
2. Применение противотуберкулезного препарата изониазида.
3. Введение миорелаксанта дитилина.

Основные задачи фармакогенетики:

- раскрывать фармакодинамические и фармакокинетические механизмы, формирующие неодинаковую чувствительность;
- на основе индивидуальной чувствительности определять типизирующие признаки, маркеры, которые являются предикторами или прогностическими параметрами фармакологического эффекта у данного индивидуума;
- выбор препарата для типирования, с использованием которого индивидуум можно было бы отнести к тому или иному фенотипу метаболизма;
- популяционные исследования, выявляющие расовые, этнические, географические различия в реакциях на лекарства;
- паспортизация населения по фенотипам как воспринимающих, так и метаболизирующих систем, аналогично тому, что делается для групп крови;
- выявление ориентировочных дозировок для достижения эффекта лекарственного средства (ЛС);

- исследование влияния лекарственных средств на генетически обусловленное патологическое состояние организма;
- разработка тестов ДНК, позволяющих с большой степенью чувствительности и точности определять эффективность и токсичность ЛС прежде, чем больной начнет принимать препарат.

Предмет исследования фармакогенетики - наследственные различия, выражающиеся в определенной реакции на лекарства, подразделяются следующим образом: 1 - генетические факторы, обуславливающие повышенную чувствительность к ним; 2 - обуславливающие толерантность; 3 - определяющие парадоксальные реакции.

Прогрессу фармакогенетики способствовали два принципиальных подхода:

1) понимание фармакогенетических закономерностей на основе различий в метаболизме лекарств;

2) объяснение различий в реакциях на лекарства различиями органов-мишеней, клеток или рецепторов. Успехи, достигнутые фармакогенетикой, позволили клинически понять лекарственную толерантность и повышенную чувствительность к препаратам у отдельных лиц. От прогресса в фармакогенетике во многом зависит индивидуализация лечебных мероприятий (выбор аналога, доза, способ введения).

Судьба лекарства в организме обусловлена биотрансформацией или такими процессами, как всасывание, распределение (по органам, клеткам, органеллам), взаимодействие с рецепторами, метаболизм и выведение. Все ступени фармакокинетического процесса осуществляются с помощью специфических и неспецифических ферментов, которые, несомненно, контролируются генетически. Учитывая широкий сбалансированный полиморфизм человеческих популяций, можно предположить, что судьба каждого лекарства на каком-то фармакокинетическом этапе связана с полиморфной системой фермента или белка. Это и обуславливает разнородные реакции индивидов на лекарства.

Фармакогеномика - основа индивидуальной химиотерапии. Девизом этой терапии является: «Каждому больному свое лекарство, в нужное время и в нужной дозе».

В основе фармакогеномики лежат исследования полиморфизма гена, передающегося по наследству, а также возникающего в течение жизни индивидуума.

Фармакогеномика – это применение геномики для разработки новых лекарств. Она включает в себя исследование механизмов действия лекарств на клетки на основе изучения изменений экспрессии генов.

Фармакогеномика исследует геном биологического объекта, чтобы найти максимально подходящее конкретному генотипу лекарство с абсолютной наибольшей эффективностью и без побочных эффектов.

Основная цель фармакогеномики – связать эффективность или негативное влияние препарата с изменениями в геноме и, основываясь на этих данных, разрабатывать более качественные лекарства.

Фармакогеномика принимает во внимание конкретный генотип биологи-

ческого объекта и на основе вышеизложенных задач и целей пытается снизить побочные эффекты до нуля. При этом, чтобы положительный эффект был более мощным, максимально улучшают качество производимого препарата.

Фармакогеномика – изучение взаимодействия всего генома биологического объекта с лекарством, а **фармакогенетика** – изучение контакта конкретного гена с фармацевтическим препаратом.

Экспериментальная фармакогенетика изучает действие лекарств на инбредных животных.

Положения об экспериментально-фармакогенетических исследованиях:

1. Наличие значительного числа инбредных линий животных.
2. Возможность регистраций гомологии различий в эффектах лекарств у животных и человека.
3. Построение гипотезы о фармакодинамических и фармакокинетических механизмах, специфичных для генотипа.
4. Получение гибридов первого поколения и изучения эффекта ЛС.
5. Выявить маркеры и испытать на человеке.

Фармакопротеомика — это применение протеомики в разработке новых лекарств.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Что такое фармакогенетика?
2. Назовите три фармакогенетических феномена.
3. Кто внес основной вклад в развитие фармакогенетики?
4. Задачи фармакогенетики.
5. Что является предметом исследования фармакогенетики?
6. Что способствовало прогрессу фармакогенетики?
7. Чем обусловлена судьба лекарства в организме?
8. Что такое фармакогеномика?
9. Что исследует фармакогеномика?
10. Цель фармакогеномики.

Основные формируемые понятия: фармакогенетика, фармакогеномика, протеомика, фармакогенетические феномены, фармакодинамика, фармакокинетика, типизирующие признаки, биотрансформация.

Просмотр видео программы «Введение в фармакогенетику».

Практическая часть

Задание 1. Записать классификацию генетически детерминированных изменений фармакологического ответа.

Задание 2. Зарисовать схему ответа на лекарственные средства.

Задание 3. Записать таблицу «Этапы фармакогенетики».

Задание 4. Заполнить таблицу «Важнейшие события и открытия в области фармакогенетики».

Тестирование по контролирующим компьютерным программам.

ТЕМА 14. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТОВ И ГЕНОВ, БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВ

Цель занятия: изучить биотрансформацию лекарственных средств. Ознакомиться с номенклатурой полиморфных систем ферментов и их связью с лекарствами.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Биотрансформация лекарственных средств.
2. Биохимический полиморфизм ферментов биотрансформации и его генетическая природа.
3. Номенклатура полиморфных систем ферментов и их связь с лекарствами.
4. Биохимический полиморфизм белков и его генетическая природа. Методы изучения, характер наследования.
5. Использование биохимического полиморфизма в племенном животноводстве.
6. Понятие «ацетилирование».
7. N-ацетилтрансферазы.
8. Уридин дифосфатглюкуронозил трансферазы (УДТ).
9. Глютатион-S-трансферазы (GST).

Теоретическая часть

Пресистемная элиминация – процесс превращения (биотрансформации) ЛС при его первом прохождении через печень.

Системная элиминация – процесс, обуславливающий полное удаление ЛС из системного кровообращения.

Термин «элиминация» в общепармакологическом смысле трактуется несколько шире. Под этим термином объединяют два процесса - *биотрансформацию* ЛС и *экскрецию*, т.е. процессы превращения лекарственного средства и выведения его из организма.

Трансформация лекарственных средств в организме может проходить двумя способами - путем метаболической трансформации и путем конъюгации.

Биологическая сущность биотрансформации заключается в трансформации (превращении) химической структуры ЛС в более «удобную» для выведения из организма.

Биотрансформация лекарственных средств происходит в клетках печени - гепатоцитах, хотя некоторые трансформируются в стенке кишечника, легких, мышечной ткани, плазме крови и т.д.

Биотрансформация лекарственных средств в гепатоцитах происходит в специализированных внутриклеточных органеллах - эндоплазматическом ретикулуме, который представляет собой систему внутриклеточных мембран. Структурной единицей эндоплазматического ретикулума является микросома.

Именно в микросомальном аппарате эндоплазматического ретикулула находятся специализированные ферменты, осуществляющие биотрансформацию лекарственных средств. Отсюда и название процессов биотрансформации, протекающих с участием этих ферментов - микросомальная биотрансформация.

Химические реакции I фазы носят несинтетический характер, отсюда и название – **несинтетическая биотрансформация**.

Основным путем несинтетической фазы биотрансформации лекарственных средств является *окисление, восстановление и гидролиз*. II фаза биотрансформации имеет в основе синтетический характер и представляет собой биосинтетический процесс – **конъюгацию** (от лат. *conjugo* – соединение), т.е. связывание лекарственных средств или их метаболитов с каким-либо гидрофильным эндогенным субстратом, например, глюкуроновой или уксусной кислотами, глицином и т.д.

Полиморфизм – одновременное присутствие в популяции двух или более генетических форм одного вида в таком соотношении, что их нельзя отнести к повторным мутациям. Термин «генетический полиморфизм» применяется в тех случаях, когда локус хромосомы в популяции имеет два и более аллеля с частотой больше 0,01%.

Немаловажную роль в биотрансформации лекарственных средств играют специализированные ферменты, по своей химической структуре относящиеся к гемопротеинам (белковое образование, содержащее в составе атомы железа). Эти гемопротеины носят общее название – **цитохромы P-450**. В настоящее время идентифицировано как минимум 12 генов, кодирующих образование различных цитохромов P-450, отличающихся друг от друга как составом аминокислот, составляющих белковую часть ферментов, так и способностью взаимодействовать с различными по химическому строению веществами, в том числе лекарственными средствами.

В списках лекарств, имеющих побочные эффекты, – 59% препаратов, которые метаболизируются полиморфными ферментами I фазы, из них 86% приходится на цитохромы. Известно более 200 вариантов аллелей цитохромов, участвующих в метаболизме лекарств. Наибольшее количество установлено для CYP2D6 – 46, для CYP2C9 – 12, для CYP2C19 – 16. Разные фенотипы окисления определяют различия в фармакокинетических параметрах.

Цитохром P-450 имеет множество изоформ – изоферментов, которых на данный момент выделено более 1000. Изоферменты цитохрома P-450 по классификации Nebert (1987) принято разделять по близости (гомологии) нуклеотид-аминокислотной последовательности на семейства, а последние, в свою очередь, – на подсемейства. Изоферменты цитохрома P-450 с идентичностью аминокислотного состава более 40% объединены в семейства, которых выделено 36 (12 из них обнаружены у млекопитающих). Изоферменты цитохрома P-450 с идентичностью аминокислотного состава более 55% объединены в подсемейства, которых выделено 39.

Каждый изофермент цитохрома P-450 кодируется определенным геном. Гены изоферментов находятся в разных хромосомах и занимают в них разные

локусы. Сейчас известно 53 гена изоферментов ЦР-450 и 24 псевдогена.

Большую группу полиморфных генетических систем образуют белки и ферменты сыворотки крови, молока и яиц, белки и ферменты эритроцитов, семенной жидкости и других тканей.

Некоторые локусы проявляют множественный аллелизм. У крупного рогатого скота локус трансферрина сыворотки крови имеет 12 аллелей, локус гемоглобина – 10 аллелей, локус бета-казеина молока – 8 аллелей. У лошади трансферрин – 10, эстераза – 9. У свиней трансферрин – 5, амилаза – 4. У овец трансферрин – 13, гемоглобин – 4.

Биохимический полиморфизм, как и группы крови, используют для следующих целей:

1. Изучение причин и динамики генотипической изменчивости.
2. Изучение геногеографии различных генов и пород.
3. Описание межпородной и внутривидовой дифференциации.
4. Уточнение происхождения.
5. Определение моно- и дизиготных двоен.
6. Построение генетических карт хромосом.
7. Подбор гетерозисной сочетаемости.
8. Выявление связи с продуктивностью и резистентностью к заболеваниям.
9. Использование как генетических маркеров при селекции животных.

Ко второй фазе биотрансформации ЛС (II фаза) относят реакции глюконидации, сульфатирования, ацетилирования, метилирования, конъюгации с глютатионом (синтез меркаптуровой кислоты) и конъюгация с аминокислотами, такими как глицин, таурин, глутаминовая кислота. Кофакторы этих реакций реагируют с функциональными ферментами 1-й фазы. За исключением метилирования и ацетилирования, реакции 2-й фазы приводят к значительному увеличению гидрофильности ЛС, что способствует их экскреции из организма. Большинство ферментов 2-й фазы локализовано в цитозоле, кроме уридиндифосфоглюкуронозилтрансфераз (УДТ), которые являются микросомальными. Реакции 2-й фазы обычно протекают намного быстрее, чем реакции 1-й фазы, катализируемые цитохромом Р-450. Поэтому скорость элиминирования ЛС в большей степени зависит от скорости, с которой протекает реакция 1-й фазы.

Ацетилирование – генетически детерминированная способность организма метаболизировать соединения, содержащие в своей молекуле ацетильную группу.

Путем ацетилирования в организме осуществляются реакции, связанные с процессами окислительного декарбоксилирования, образования АТФ, синтезом холестерина, ацетилхолина, тироксина, гемоглобина, ядерных и рибосомальных белков, стероидов, синтезом и распадом жиров. Процессы ацетилирования занимают ведущее место в биотрансформации медиаторов серотонин- и дофаминергических систем.

Полиморфизм ацетилирования выявлен при изучении противотуберкулезного препарата *изониазида*, скорость ацетилирования которого у лиц, на-

званных быстрыми ацетиляторами, более чем вдвое превышает таковую у лиц, названных медленными ацетиляторами.

N-ацетилирование – основной путь биотрансформации для ароматических аминов или ксенобиотиков, в том числе и лекарств, содержащих гидразогруппу (R-NH-NH₂), которые превращаются в ароматические амиды (R-NH-COCH₃) или гидразиды (R-NH-NH-COCH₃). Многие N-ацетилированные метаболиты менее, чем исходные соединения, растворимы в воде. Однако в отдельных случаях, например для изониазида, N-ацетилирование облегчает экскрецию метаболитов с мочой.

Реакция N-ацетилирования катализируется ферментами, называемыми N-ацетилтрансферазы (NAT) и требует присутствия ацетил-кофермента А (Ац-КоА) в качестве кофактора.

NAT – цитозольные ферменты, которые были найдены в печени и многих других тканях у большинства видов млекопитающих, за исключением лис и собак, неспособных к N-ацетилированию ксенобиотиков.

У кроликов, мышей экспрессируется две формы NAT, обозначаемых NAT1 и NAT2. У человека идентифицировано, кроме этих двух классов, еще 3 класса ферментов: арилалкин-N-ацетилтрансфераза (AANAT), L1-протеин-регулятор адгезии клеток (L1 CAM) и гомолог *Saccharomyces cerevisiae* N-ацетилтрансферазы у человека (ARD1).

NAT1 и NAT2 являются близкими по первичной структуре (79-95% гомологии аминокислотной последовательности, в зависимости от вида). У всех белков в активном центре присутствует цистеин (Cys68).

Генетический полиморфизм N-ацетилирования показан у хомяков, мышей и кроликов.

Глюкуронидация является основным путем биотрансформации ксенобиотиков у многих видов млекопитающих, за исключением семейства кошачьих. В качестве кофактора эта реакция требует присутствия уридиндифосфоглюкуроновой кислоты (УДФ-глюкуроновая кислота). УДТ (уридиндифосфаттрансфераза) локализуется в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени и других тканей (почки, тонкий кишечник, селезенка, кожа, мозг и т.д.).

Субстраты для УДТ содержат такие функциональные группы, как карбоксигруппу, спиртовую или фенольную (в результате реакции формируется O-глюкуроновый эфир), первичные или вторичные аминогруппы (N-глюкурониды) или свободную сульфгидрильную группу (S-глюкурониды). Субстратами для УДТ могут служить эндогенные соединения типа билирубина, стероидных и тиреоидных гормонов.

УДТ экспрессируется двумя генными семействами, УДТ1 и УДТ2, имеющими менее 50% гомологии аминокислотной последовательности.

Глютатион (GSH) представляет собой трипептид, состоящий из глицина, цистеина и глутаминовой кислоты, которая связана с цистеином через O-карбоксылную группу.

Конъюгация ксенобиотиков с глютатионом катализируется суперсемейством глютатион-S-трансфераз (GST).

Субстраты для глутатионовой конъюгации можно разделить на две группы: 1) достаточно электрофильные для осуществления прямой конъюгации, 2) требующие активации до реакции конъюгации. Описаны следующие генные семейства GST, кодирующие цитозольные ферменты: alpha, mu, theta, pi, zeta. Классификация построена на основе структурных, иммунологических и функциональных свойств.

GST представлены суперсемейством мультифункциональных изоферментов, которые способствуют процессам детоксикации, используя различные механизмы, включая: 1) каталитическую инактивацию широкого спектра ксенобиотиков через конъюгацию с GSH; 2) некаталитическое связывание определенных ксенобиотиков; 3) восстановление липид- и ДНК-гидропероксидов через экспрессию активности GSH-пероксидазы 2.

Многие ксенобиотики, подвергающиеся O-глюкуронидации, подвергаются и сульфатной конъюгации. Сульфатные конъюгаты представляют собой хорошо водорастворимые эфиры серной кислоты. Реакция катализируется сульфотрансферазами – группой ферментов, обнаруженных в печени, почках, кишечнике, легких, мозге. Кофактором реакции служит 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (PAPS), который в организме синтезируется из АТФ и неорганического сульфата.

Сульфатные конъюгаты ксенобиотиков экскретируются в основном с мочой.

Сульфатазы присутствуют и в эндоплазматическом ретикулуме, и в лизосомах, где преимущественно гидролизуют сульфаты эндогенных соединений. Некоторые сульфатные конъюгаты подвергаются дальнейшей биотрансформации.

Обнаружены множественные формы сульфотрансфераз, которые являются членами одного суперсемейства. Суперсемейство подразделяется на ряд подсемейств: 1A, 1B, 1C, 1E, 2A, 2B и 3A исходя из гомологии аминокислотной последовательности. Номенклатура индивидуальных форм ферментов не разработана окончательно, поэтому иногда сульфотрансферазы подразделяют на 5 классов исходя из субстратной специфичности.

У человека в цитозоле печени обнаружено 3 вида сульфотрансфераз: два изофермента фенольной сульфотрансферазы и одна стероид/желчная сульфотрансфераза, называемая также дегидроэпиандростерон-сульфотрансфераза (DHEA-ST).

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Что понимают под термином «пресистемная элиминация»?
2. Что понимают под термином «системная элиминация»?
3. В чем заключается биологическая сущность биотрансформации?
4. Какими двумя способами в организме может проходить трансформация лекарственных средств (ЛС)?
5. В каких органоидах происходит биотрансформация лекарственных средств в гепатоцитах?

6. Что является структурной единицей эндоплазматического ретикулума?
7. Какой характер носят химические реакции I фазы биотрансформации?
8. Что является основным путем несинтетической фазы биотрансформации лекарственных средств?
9. Какие реакции относятся ко второй фазе биотрансформации ЛС?
10. Какой характер носят химические реакции II фазы биотрансформации?
11. Что образуется в результате синтетических реакций II фазы?
12. Что такое ацетилирование?
13. Какими ферментами катализируется реакция N-ацетилирования?
14. Присутствия чего в качестве кофактора требует реакция глюкуронидации?
15. Какими генными семействами экспрессируется УДТ?
16. Что представляет собой глутатион (GSH)?
17. С чем экскретируются в основном сульфатные конъюгаты ксенобиотиков?

Основные формируемые понятия: полиморфизм, биотрансформация, элиминация, цитохром P-450.

Практическая часть

Задание 1. Записать цели функционирования системы биотрансформации ЛС.

Задание 2. Записать специализированные белки биотрансформации и транспортеры ЛС.

Задание 3. Записать таблицу «Гомология по аминокислотной последовательности изоферментов цитохрома P-450».

Задание 4. Заполнить таблицу «Содержание изоферментов цитохрома P-450 в печени».

Тестирование по контролирующим компьютерным программам.

ТЕМА 15. ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНОМАЛИЙ И БОЛЕЗНЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

Цель занятия: изучить типы наследования аномалий. Ознакомиться с противопоказаниями к применению лекарственных средств при наследственных заболеваниях.

Содержание и методика проведения занятия

Контрольные вопросы:

1. Понятие о генетических, наследственно-средовых и экзогенных аномалиях.
2. Учет и регистрация врожденных аномалий.
3. Типы наследования аномалий.
4. Распространение и характер наследования врожденных аномалий у разных видов животных.
5. Фармакогенетика и наследственные болезни.

Теоретическая часть

Генетическая аномалия – наследственно обусловленное, нежелательное с точки зрения здоровья популяции и племенного использования, отклонение от нормы.

Стойкие отклонения организма или его частей от нормального анатомического строения, возникающие в процессе развития, называются **уродством**. Наука, изучающая уродства, называется **тератологией** (греч. Teratos – чудовище). Причинами уродства могут быть генетические, физические (ионизирующее облучение, температура, травмы и другие), химические (лекарства, соединения мышьяка и свинца) и биологические (вирусы, бактерии и т.д.) факторы.

Вещества и организмы, вызывающие отклонения от нормального развития, называют **тератогенами**.

Понятие «дефект» относится не только к грубым морфологическим изменениям в организме, но и ко всем изменениям, ведущим к снижению жизнеспособности и адаптационной способности.

Пороки развития (аномалии развития) – совокупность отклонений от нормального строения организма, возникающих в онтогенезе.

В зависимости от соотношения наследственности и среды аномалии разделяют на три группы: генетические, наследственно-средовые и экзогенные.

Генетические аномалии обусловлены генетическими факторами. Эти болезни возникают в результате мутаций обычно одного или двух генов, для которых характерно простое наследование.

Наследственно-средовые аномалии - аномалии, при которых основным этиологическим фактором являются условия среды. Однако проявление обусловлено и генетическими факторами.

Экзогенные аномалии – обусловлены факторами среды: травмы, ожоги, обморожение и так далее.

Различают три типа наследования аномалий: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный и сцепленный с полом.

Аутосомно-рецессивный тип. Аномалию обуславливает рецессивный ген, находящийся в аутосоме, поэтому у мужских и женских особей дефект проявляется с одинаковой частотой.

Аутосомно-доминантный тип. Для аномалий характерны следующие особенности:

1. Проявление аномалий в каждом поколении у гетерозиготных особей.
2. Не всегда наблюдается полное проявление гена. Поэтому у некоторых гетерозигот признак не проявляется.
3. Наблюдается изменчивость в степени выраженности некоторых аномалий. У особей с одинаковым генотипом степень клинического проявления признака различна.

Встречается разное проявление некоторых доминантных болезней у человека, например, болезнь Хорея-Геттингтона в 41-45 лет.

Редкая встречаемость в популяции доминантных летальных аномалий.

Так как животные с летальным дефектом не оставляют потомков, то постоянно происходит удаление доминантных летальных генов, которые вновь появляются только в результате мутаций.

Сцепленный с X-хромосомой тип наследования. Относится к признакам, гены которых находятся в X-хромосоме. Эти гены могут быть рецессивными и доминантными. Особенность наследования заключается в том, что отсутствует передача признака от отца к сыну, то есть по мужской линии. Поскольку мужские особи гетерогаметны, то любые рецессивные гены у них проявляются. Если они летальные, то у млекопитающих мужские особи погибают и не могут передать этот ген потомкам. Женские особи являются только носителями летального рецессивного гена. О сцепленном с полом наследовании можно узнать по нарушению соотношения самцов и самок. У птиц – наоборот.

Вопросы для проверки самоподготовки:

1. Как определить тип наследования аномалий?
2. Примеры распространения генетических и наследственно-средовых аномалий у сельскохозяйственных животных.

Основные формируемые понятия: генетическая аномалия, уродство, тератология, тератогены, дефект, пороки развития.

Практическая часть

Задание 1. Составить таблицу генетически обусловленных аномалий у разных видов сельскохозяйственных животных

Таблица 9 - Генетические аномалии у разных видов сельскохозяйственных животных

Фенотипическое проявление аномалии	Тип наследования	Вид животных

Задание 2. Решение задач на наследование аномалий.

Тестирование по контролирующим компьютерным программам.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Аберрация - измененная структура хромосомы, возникающая в результате разрыва, за которым обычно следует соединение разорванных концов в новых сочетаниях.

Аддитивный эффект - суммарное выражение однозначно действующих полимерных генов.

Адекватные изменения - изменения, возникающие в соответствии с действующим фактором.

Аденин (6-Аминопурин) - азотистое основание, производное пурина, входящее в состав нуклеотидов ДНК и РНК.

Аллели (аллеломорфы, аллельные гены) - формы состояния одного и того же гена, находящиеся в одинаковых локусах гомологичных хромосом и контролирующие альтернативные (противоположные) признаки, возникшие в результате мутаций и менделирующие.

Аллели множественные - несколько возникших путем мутации состояний одного локуса хромосомы, отличающихся по своему проявлению.

Аллополиплоид (аллоплоид) - полиплоидный организм, содержащий хромосомные комплексы двух или более исходных видов.

Амитоз - прямое деление клетки путем перетяжки тела клетки и ядра.

Анафаза - стадия митоза и мейоза, в течение которой хроматиды или хромосомы, до этого соединенные в пары, расходятся к разным полюсам.

Анеуплоид (гетероплоид) - организм, у которого уменьшено или увеличено число хромосом одной или нескольких гомологичных пар.

Антимутаген - вещество, предупреждающее или снимающее действие мутагенов.

Аутополиплоид (аутоплоид) - организм, возникающий в результате кратного увеличения одного и того же набора хромосом ($2n$, $3n$, $4n$ и др.).

Аутосома - обычная неполовая хромосома.

Ахроматин - вещество клеточного ядра, не окрашивающееся характерными для хромосом красителями.

Бивалент - пара хромосом, состоящая из двух гомологичных или частично гомологичных хромосом, которые на определенных стадиях мейоза (от диплономы до первой метафазы) конъюгируют друг с другом и образуют хиазмы.

Возвратные скрещивания (беккроссы) - скрещивания, при которых гибриды F₁ возвратно скрещиваются с одной из родительских форм.

Гамета - половая клетка (женская – яйцеклетка, мужская – сперматозоид или спермий), которая несет гаплоидный набор хромосом.

Ген - участок молекулы ДНК, входящий в состав хромосомы, способный к редупликации (изменению), контролирующий развитие определенного признака и являющийся структурной и функциональной дискретной единицей наследственности.

Генетика - наука о наследственности и изменчивости.

Ген-мутатор - ген, повышающий частоту мутаций в организме.

Геном - гаплоидный набор хромосом, совокупность генов в гаплоидном наборе хромосом.

Ген-оператор - ген, функционирующий как пусковой механизм. Под влиянием гена-регулятора он включает или прерывает синтез определенных ферментов.

Генотип - совокупность генов организма.

Генофонд - совокупность генов популяции, характеризующаяся определенной их частотой.

Ген-супрессор - ген, который подавляет активность другого гена, присутствующего в гомозиготном состоянии. При возникновении гена-супрессора наблюдается как бы обратная мутация из рецессивного состояния в доминантное.

Гетерогаметный пол - пол, образующий два типа гамет, влияющих на определение пола (например, содержащих X- или Y-хромосому).

Гетерозигота - особь, образовавшаяся от слияния гамет, несущих различные аллели.

Гетерозис - увеличение размеров и мощности гибридов по сравнению с родительскими формами.

Гибрид - особь, полученная в результате скрещивания между генетически различающимися родительскими типами.

Гибридологический анализ – метод генетического анализа включающий точный статистический учет распределения по фенотипу, генотипу потомков, полученных от скрещивания двух родительских форм.

Гомогаметный пол – пол, который образует только один тип гамет (например с X-хромосомой).

Гомологичные хромосомы - парные, морфологически неотличимые. В диплоидном наборе одна из гомологичных хромосом привнесена мужской гаметой, другая - женской.

Группа сцепления - совокупность всех генов, локализованных в одной хромосоме, вследствие чего они наследуются совместно (сцепленно).

Делеция - утрата одного из внутренних (не концевых) участков хромосомы.

Диакinesis - последняя стадия профазы мейоза перед исчезновением ядерной оболочки.

Диплоид - организм с двумя гомологичными наборами хромосом в соматических клетках.

Диплонема - стадия профазы мейоза, в которой между гомологичными хромосомами или участками хромосом только что образовались хиазмы. В промежутках между хиазмами конъюгировавшие хромосомы отходят друг от друга.

Доминирование - явление, при котором один из аллелей гетерозиготы (доминантный аллель) оказывает более сильное влияние на соответствующий признак особи, чем другой аллель (рецессивный).

Дрейф генов, или генетико-автоматические процессы – изменение генетической конституции популяции, вызываемое случайными причинами напри-

мер, малыми размерами популяции, где всегда находятся случайные факторы, вызывающие нарушение стабильности частоты аллелей, передаваемых из поколения в поколение (дрейф генов не ведет к генотипическому приспособлению к среде).

Дупликация - структурное изменение хромосомы, при котором один из участков представлен в хромосомном наборе более одного раза.

Зигонема - одна из стадий в профазе мейоза, во время которой гомологичные хромосомы начинают конъюгировать.

Зигота - клетка, образующаяся при слиянии двух гамет.

Инверсия - изменение в положении хромосомного участка, при котором он поворачивается на 180 градусов и прикрепляется к местам разрыва.

Интеркинез - стадия между первым и вторым делениями мейоза или между двумя митозами.

Интерсекс - индивид, занимающий промежуточное положение между самкой и самцом.

Интерференция - препятствие к возникновению нового перекреста между двумя гомологичными хромосомами в участках, лежащих по соседству с местами, где уже произошел перекрест.

Информационная РНК - РНК, переносящая информацию от генов к рибосомам, в которых происходит синтез белка, и являющаяся матрицей при построении специфических белков.

Канцерогенный - вызывающий злокачественный рост.

Кариотип - совокупность особенностей хромосомного комплекса, касающихся числа и формы хромосом.

Клон - совокупность всех потомков, полученных от одной исходной особи путем вегетативного размножения или апомиктического образования семян.

Кодон (триплет) - единица генетического кода, кодирующая определенную аминокислоту, входящую в состав молекулы белка в процессе его биосинтеза.

Комбинационная способность - способность одного родителя (линии, клона) в сочетании с другим родителем (линией, клоном) давать потомство, характеризующееся определенным уровнем признака или свойства.

Комплементарные гены - два доминантных гена, которые по отдельности не оказывают никакого действия, но вместе вызывают развитие определенного признака.

Кроссинговер - перекрест хромосом, в результате которого между ними происходит обмен гомологичными участками.

Лептонема - стадия в течение профазы мейоза, во время которой хромосомы растянуты, имеют форму нитей и еще не спарены.

Летальный ген - ген, наличие которого, особенно в гомозиготном состоянии, приводит организм к гибели.

Материнский тип наследования (эффект) - передача признака исключительно по женской линии, обуславливаемая факторами цитоплазмы или пластидами.

Мейоз – особый тип деления, происходящий при образовании спор у расте-

ний или половых клеток у животных. Состоит из 2 делений - редукционного и эквационного. В результате деления образуется тетрада клеток с гаплоидным набором хромосом каждая.

Метафаза - стадия митоза или мейоза, в которой хромосомы собираются на экваторе веретена, образуя так называемую хромосомную или метафазную пластинку.

Митоз – тип деления соматических клеток, в результате которого образуется две дочерние клетки, содержащие двойной набор хромосом ($2n$).

Модификация - фенотипическое изменение, вызванное влиянием окружающих условий.

Моногибрид - гибрид, гетерозиготный по одной паре аллелей.

Моносомик - организм, в котором определенная хромосома представлена в единственном числе. Моносомик имеет на одну хромосому меньше, чем нормальный набор, и поэтому его обозначают $2n - 1$.

Мутаген - фактор, вызывающий мутацию.

Мутант - организм, отличающийся от первоначального типа индивидуальным отклонением, возникшим в результате мутации.

Мутация - наследственное изменение, не вызванное рекомбинацией генов. Мутация подразумевает химическое изменение гена, структурное изменение хромосомы или числа хромосом.

Нерасхождение - случай, когда две гомологичные хромосомы или хроматиды отходят во время анафазы к одному и тому же полюсу.

Нередуцированная гамета - гамета, имеющая соматическое число хромосом вместо обычного половинного.

Нестабильный ген - ген с высокой частотой мутаций.

Норма реакции - специфический способ реагирования на изменение окружающих условий, зависящий от природы генотипа.

Нулисомик - организм, полностью утративший один из типов хромосом, которые в норме встречаются у данного вида. У диплоидных видов нулисомики обозначают $2n - 2$ или $2x - 2$. Нулисомики жизнеспособны только у аллополиплоидов или у определенных структурных гетерозигот.

Обратная мутация - мутация, в результате которой мутантный аллель вновь превращается в исходный аллель. В таких случаях обычно происходит мутация рецессивного аллеля в доминантный аллель дикого типа.

Панмиксия - случайное скрещивание в популяции, без отбора.

Партеногенез - развитие зародыша из неоплодотворенной яйцеклетки.

Пахинема - стадия профазы мейоза, в которой гомологичные хромосомы располагаются друг после друга (конъюгируют) и хромомерные структуры ясно видны.

Пенетрантность - способность генотипа проявляться в фенотипе.

Перекрест - обмен между гомологичными участками гомологичных хромосом (см. кроссинговер).

Плейотропия - способность гена оказывать влияние одновременно на не-

сколько признаков организма.

Полигены - гены, определяющие развитие количественных признаков.

Полимерия - наличие различных генов, оказывающих суммарное воздействие на развитие одного и того же признака.

Полиморфизм - наличие в популяции разных форм, обусловленное генотипической изменчивостью. Полиморфизм в популяции может быть сбалансированным, если определенные гетерозиготы более жизнеспособны, чем соответствующие гомозиготы.

Полиплоидия - наличие в пределах вида форм с различными числами хромосом, кратными одному основному числу.

Половая хромосома - хромосома, определяющая пол, обычно представленная у двух разных полов по-разному.

Профаза - стадия митоза или мейоза, охватывающая преобразование клеточного ядра в период до растворения ядерной оболочки.

Рекомбинация - перегруппировка генов при образовании гамет у гибрида, ведущая к новым сочетаниям признаков у потомства.

Реципрокные скрещивания - скрещивания между двумя родительскими типами А и В, в одном из которых А служит материнской формой, а в другом - отцовской.

Рибосома - клеточная частица, в которой происходит синтез белка.

Рибосомная РНК (р-РНК) - РНК, находящаяся в рибосомах и образующая основную массу РНК клетки.

Сверхдоминирование - гетерозис, наблюдаемый при моногибридном скрещивании. При этом гетерозигота (Аа) превосходит по мощности гомозиготы (аа и АА).

Спутник - короткий концевой участок хромосомы, отделенный от остальной ее части нитевидной вторичной перетяжкой. Нередко диаметр спутника меньше, чем диаметр всей остальной хромосомы.

Структурный ген - ген, который в сотрудничестве с геном-оператором и геном-регулятором способен продуцировать специфический фермент или пептид.

Сцепление - связь между генами, исключающая возможность их независимого наследования. Сцепление бывает обусловлено локализацией генов в одной и той же хромосоме.

Телофаза - стадия митоза и мейоза, представляющая собой окончание деления клетки.

Тетрада - группа из четырех клеток (микроспоры), которые образуются в результате мейоза материнских клеток растений (микроспорогенез).

Тетраплоид - организм, клетки которого содержат 4 генома.

Тетрасомик - организм, у которого определенный тип хромосом представлен четыре раза.

Точковая мутация - мутация, затрагивающая минимальный участок хромосомы.

Трансдукция - передача инфицирующими бактериальную клетку бактерио-

фагами частей бактериальной хромосомы другим бактериям, которые вследствие этого генетически изменяются.

Транслокация - переход какого-либо участка хромосомы в новое положение в той же самой хромосоме или чаще в другой негомологичной хромосоме. Транслокации почти всегда реципрокны, т. е. различные участки меняются местами один с другим.

Транспортная РНК (т-РНК, РНК-переносчик, растворимая РНК) - РНК, которая переносит соответствующие аминокислоты к определенным участкам информационной РНК, служащей матрицей.

Трансформация - генотипическое изменение какого-либо бактериального штамма вследствие поглощения нуклеиновой кислоты (ДНК) бактерий другого штамма.

Триплет - кодирующая единица, состоящая из трех оснований нуклеотидов.

Триплоид - организм, клетки которого содержат 3 генома.

Трисомии - особи, у которых хромосомный набор содержит на одну хромосому больше, чем обычно, и его можно обозначить $2n + 1$.

Фармакогенетика (греч. *pharmakon* лекарство + генетика) - раздел медицинской генетики и фармакологии, изучающий зависимость реакций организма на лекарственные средства от наследственных факторов.

Фармакодинамика (фармако- + греч. *Dynamikos* - имеющий силу, действующий) - раздел фармакологии, изучающий совокупность эффектов, вызываемых лекарственным веществом, а также механизмы его действия.

Фармакокинетика (фармако- + греч. *Kinetikos* - относящийся к движению) - раздел фармакологии, изучающий пути поступления, распределение и метаболизм лекарственных веществ в организме, а также их выведение.

Фрагментация - разрыв хромосом на два или более участков.

Фенотип - совокупность фенотипических признаков. Фенотип представляет собой результат взаимодействия между генотипом и окружающей средой.

Хиазма - фигура перекреста конъюгирующих гомологичных хромосом в мейозе, обуславливает обмен участками между гомологами (перекрест или кроссинговер).

Химера - особь, состоящая из генетически различных клеточных слоев тканей при прививках, соматических мутациях, пересадках тканей, нарушении митоза.

Хроматида - одна из двух нитей, составляющих хромосому.

Хромосомы - самовоспроизводящиеся элементы клеточного ядра, окрашивающиеся основными красителями и несущие генетическую информацию. Для каждого вида растений и животных характерно определенное постоянное число хромосом в клетках. В соматических клетках их число диплоидное ($2n$), в половых - гаплоидное (n).

Центромера (кинетохор) - участок хромосомы, направляющий движение хромосом к полюсам в мейозе и митозе. На определенных стадиях центромера удерживает вместе две хроматиды, из которых состоит каждая хромосома. У некоторых растений и насекомых нет обособленной центромеры.

Эпистаз - взаимодействие между генами, принадлежащими к разным парам аллелей. *Доминантный эпистаз* – доминантный аллель одной из пар подавляет проявление доминантного аллеля другой пары (ген А может эпистатировать над геном В, который в этом случае оказывается гипостатичным по отношению к гену А). *Рецессивный эпистаз* – рецессивный аллель эпистатичного гена в гомозиготном состоянии подавляет действие доминантного и рецессивного аллеля гипостатичного гена ($aa > B-$, $aa > bb$).

Ядро (открыто Брауном в 1835 году) – это живая составная часть клетки, состоящая из белковых коллоидов, имеющая определенную форму и структуру. Основные структурные элементы клеточного ядра: хромосомы, ядрышко, кариолимфа.

ТЕМАТИКА РЕФЕРАТОВ И СООБЩЕНИЙ

1. Исследования ученых – предшественников Г. Менделя.
2. Николай Иванович Вавилов: страницы жизни и деятельности.
3. Модельные объекты генетики.
4. Особенности организации наследственного материала у прокариотов и эукариотов.
5. РНК как генетический материал.
6. Генетическая информация и ее передача.
7. Генетический код и его особенности.
8. Генетика групп крови человека и животных.
9. Теория гена: история разработки и современные проблемы.
10. Концепция «ген – признак» в современной интерпретации.
11. Кроссинговер как механизм рекомбинаций в группе сцепления у эукариотов.
12. Генетические карты хромосом: составление и использование.
13. Генетическое определение пола: современные концепции.
14. Генные мутации: причины и механизмы возникновения.
15. Хромосомные мутации: причины и механизмы возникновения.
16. Геномные мутации: причины и механизмы возникновения.
17. Механизмы репарации мутационных изменений.
18. Теория и практика индуцированного мутагенеза.
19. Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости: современная интерпретация и применение.
20. Мутагены среды: характеристика, их влияние на наследственность человека.
21. Генетическая структура панмиктической популяции и влияние на нее мутационного процесса.
22. Характеристика факторов динамики генетической структуры популяции.
23. Генетика и селекция микроорганизмов.
24. Генетика бактериальной клетки.
25. Генетика дрозофилы.
26. Молекулярные механизмы генных мутаций.
27. Классики отечественной генетики.
28. Современное понимание гена.
29. Общие и специфические черты процесса оплодотворения у животных.
30. Нерегулярные типы полового размножения и особенности наследования при них.
31. Соотношение полов в природе и проблемы его искусственной регуляции.
32. Множественный аллелизм и наследование.
33. Основные характеристики радиационного и химического мутагенеза.
34. Генетические последствия загрязнения окружающей среды мутагенами.
35. Генетика и комплекс проблем охраны природы.

36. Экогенетика и ее проблемы.
37. Генетика и онтогенез: связи.
38. Биография Ф. Фогеля.
39. Биография А. Мотульского.
40. Биография Вернера Каллоу.
41. Аутосомно-доминантные заболевания у животных.
42. Аутосомно-рецессивные заболевания у животных.
43. Сцепленные с полом заболевания у животных.
44. Использование инбредных линий мышей в фармакогенетике.
45. Трансгенные животные – тест-модели в медицине.
46. Трансгенные животные – биореакторы лекарственных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Литература основная

1. Бакай, А. В. Генетика / А. В. Бакай, И. И. Кочиш, Г. Г. Скрипниченко. – Москва: КолосС, 2006. – 448 с.
2. Петухов, В. Л. Генетика / В. Л. Петухов, О.С. Короткевич, С. Ж. Стамбеков.- 2 –е изд., испр. и доп.- Новосибирск: СемГПИ, 2007.- 628 с.
3. Середенин, С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. - Москва: - МИА, 2004. – 303 с.
4. Сычев, Д. А. Клиническая фармакогенетика / Д. А. Сычев [и др.]. Под. ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2007. - 248 с.

Дополнительная

5. Аллельные и неаллельные гены [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.by/images>. – Дата доступа: 02.04.2019.
6. Бокуть, С. Б. Молекулярная биология. Молекулярные механизмы хранения, воспроизведения и реализации генетической информации : учебное пособие для студентов вузов по специальности «Радиология и радиобиология» / С. Б. Бокуть, Н. В. Герасимович, А. А. Милютин. – Минск : Вышэйшая школа, 2005. – 463 с.
7. Генетика : учебное пособие для студентов вузов по агрономическим специальностям / А. А. Жученко [и др.] ; ред. А. А. Жученко. – Москва : КолосС, 2003. – 480 с.
8. Генные мутации [электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.by/images>. – Дата доступа: 02.04.2019.
9. Жеребилов, Н. И. Словарь по генетике, зоотехнии и селекции / Н. И. Жеребилов, Н. И. Хороших, П. Н. Волщук. – Курск, 2006. – 289 с.
10. Животные мутанты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.by/images>. – Дата доступа: 02.04.2019.
11. Карманова, Е. П. Практикум по генетике / Е. П. Карманова, А. Е. Болгов. – Петрозаводск, 2004. – 204 с.
12. Краткая характеристика и схемы основных фаз митоза [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://go.mail.ru/edir>. – Дата доступа: 06.05.2019.
13. Методы создания экспериментальных химер [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://go.mail.ru/search_images. – Дата доступа: 02.04.2019.
14. Морфологическое строение хромосомы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.by/images>. – Дата доступа: 03.04.2019.
15. Наследование формы крыльев и окраски крыльев у дрозофилы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://go.mail.ru/search_images. – Дата доступа: 03.04.2019.
16. Онтогенез [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://go.mail.ru/search_images. – Дата доступа: 04.04.2019.
17. Писарчик, Г. А. Сборник задач по генетике / Г. А. Писарчик, А. В. Писарчик. – Минск : Аверсэв, 2007. – 240 с.

18. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.by/images>. – Дата доступа: 04.04.2019.
19. Получение трансгенных мышей с помощью генетически модифицированных эмбриональных стволовых клеток [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://go.mail.ru/search_images. – Дата доступа: 04.04.2019.
20. Пухальский, В. А. Введение в генетику / В. А. Пухальский. – Москва : Издательство МСХА, 2004. – 301 с.
21. Пухальский, В. А. Цитология и цитогенетика. Руководство к лабораторно-практическим занятиям / В. А. Пухальский, А. А. Соловьев, В. Н. Юрцев. – Москва : Издательство МСХА, 2004. – 118 с.
22. Морфология хромосом [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.activestudy.info/morfologiya-xromosom/>. – Дата доступа: 04.04.2019.
23. Синдром Клайнфельтера [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://go.mail.ru/search_images. – Дата доступа: 04.04.2019.
24. Синдром трисомии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://go.mail.ru/search_images. – Дата доступа: 04.04.2019.
25. Синдром Шерешевского – Тернера [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://go.mail.ru/search_images. – Дата доступа: 04.04.2019.
26. Строение вируса [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://go.mail.ru/search_images. – Дата доступа: 04.04.2019.
27. Схема наследования окраски оперения у кур при скрещивании двух пород [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.by/images>. – Дата доступа: 04.04.2019.
28. Схема наследования формы гребня у кур при взаимодействии двух неаллельных генов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.by/images>. – Дата доступа: 04.04.2019.
29. Схема отрезка двухцепочной молекулы ДНК [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://medistok.ru/lekarstva-instrukciya/folievaya-kislota-dlya-chego.html>. – Дата доступа: 04.04.2019.
30. Схема получения гибридом [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.by/images>. – Дата доступа: 04.04.2019.
31. Схема получения линии трансгенных мышей с использованием ретровирусных векторов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.by/images>. – Дата доступа: 04.04.2019.
32. Схема темновой репарации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://studfiles.net/preview/2432665/page:9/>. – Дата доступа: 04.04.2019.
33. Фросин, В. Н. Введение в биологию человека: Генетика. Индивидуальное развитие / В. Н. Фросин. – Казань : Диалог-Компьютерс, 2005. – 287 с.: ил.
34. Хромосомные мутации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.by/images>. – Дата доступа: 04.04.2019.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Первый нуклеотид кодона	Второй нуклеотид кодона				Третий нуклеотид кодона
	У	Ц	А	Г	
У	УУУ } фенилаланин УУЦ } УУА } лейцин УУГ }	УЦУ } УЦЦ } серин УЦА } УЦГ }	УАУ } тирозин УАЦ } УАА } «стоп» УАГ }	УГУ } цистеин УГЦ } УГА «стоп» УГГ триптофан	У Ц А Г
Ц	ЦУУ } лейцин ЦУЦ } ЦУА } ЦУГ }	ЦЦУ } ЦЦЦ } пролин ЦЦА } ЦЦГ }	ЦАУ } гистидин ЦАЦ } ЦАА } глутамин ЦАГ }	ЦГУ } ЦГЦ } аргинин ЦГА } ЦГГ }	У Ц А Г
А	АУУ } изолейцин АУЦ } АУА } АУГ метионин «начало»	АЦУ } треонин АЦЦ } АЦА } АЦГ }	ААУ } аспарагин ААЦ } ААА } лизин ААГ }	АГУ } серин АГЦ } АГА } аргинин АГГ }	У Ц А Г
Г	ГУУ } ГУЦ } валин ГУА } ГУГ }	ГЦУ } ГЦЦ } аланин ГЦА } ГЦГ }	ГАУ } аспарагиновая кислота ГАЦ } ГАА } глутаминовая кислота ГАГ }	ГГУ } ГГЦ } глицин ГГА } ГГГ }	У Ц А Г

Учебное издание

**Базылев Сергей Евгеньевич,
Скобелев Владимир Владимирович**

ГЕНЕТИКА С ОСНОВАМИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Вишневец
Технический редактор О. В. Луговая
Компьютерный набор В. В. Скобелев
Компьютерная верстка Е. В. Морозова
Корректор Т. А. Драбо

Подписано в печать 20.11.2019. Формат 60×84 1/16.

Бумага офсетная. Ризография.

Усл. печ. л. 5,50. Уч.-изд. л. 4,12. Тираж 100 экз. Заказ 1985.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета»
государственная академия ветеринарной медицины».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/ 362 от 13.06.2014.

ЛП №: 02330/470 от 01.10.2014 г.

Ул. 1-я Доватора, 7/11, 210026, г. Витебск.

Тел.: (0212) 51-75-71.

E-mail: rio_vsavm@tut.by

<http://www.vsavm.by>