Урок 13. Генетика человека

Методы генетики человека, родословные, кариотип, наследственные признаки и расчёт генетических вероятностей.

70+ — обязательное ядро; 80+ — объяснение механизмов; 90+ — углубление и перенос знаний. Это ориентиры сложности, а не обещание экзаменационного балла.

Содержание

01. Почему генетику человека изучают системой взаимодополняющих методов · 70+
02. Генеалогический метод и условные обозначения родословной · 70+
03. Аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное наследование · 70+
04. X-, Y-сцепленное и митохондриальное наследование в родословной · 80+
05. Цитогенетический метод, кариотип и кариограмма · 70+
06. Нерасхождение хромосом в мейозе · 80+
07. Близнецовый метод: вклад наследственности и среды · 70+
08. Биохимический, молекулярно-генетический и популяционно-статистический методы · 70+
09. Наследственное, врождённое и приобретённое - разные основания классификации · 70+
10. Медико-генетическое консультирование: от запроса к обоснованному риску · 80+
11. Пенетрантность, экспрессивность, мозаицизм и геномный импринтинг · 90+
12. Как работать с неполной или противоречивой родословной · 90+
13. Вероятность в родословной: до условия, после условия и для каждой беременности · 80+
14. Сбалансированные перестройки, мозаичный кариотип и предел цитогенетики · 90+
15. Интерпретация молекулярного результата: вариант не равен диагнозу · 90+
16. Как строить доказательный ответ по методу генетики человека · 80+
17. Близнецовый метод без упрощений: конкордантность, среда и границы вывода · 90+
18. Расчёт риска носительства после получения новой информации · 90+
19. Выбор метода по масштабу изменения: кариотип, FISH, микроматрица и секвенирование · 80+
20. Популяционные частоты и вероятность носительства · 90+
21. Финальная проверка готовности · 90+
22. Источники и границы учебных моделей

01. Почему генетику человека изучают системой взаимодополняющих методов · 70+

Для человека невозможны планируемые скрещивания и получение многочисленного потомства по выбору исследователя. Поколения длинные, семьи малочисленны, условия среды неоднородны, а многие признаки зависят от возраста и пенетрантности. Поэтому вывод строят по совокупности семейных, клеточных, молекулярных и популяционных данных.

Каждый метод отвечает на свой вопрос и имеет предел разрешения. Родословная показывает направление передачи, но не видит конкретную замену нуклеотида. Кариотип обнаруживает лишнюю хромосому или крупную перестройку, но большинство точечных мутаций для него слишком малы. Молекулярный тест видит выбранный участок ДНК, но его отрицательный результат не исключает изменения в другом гене.



Рисунок 1. Методы генетики человека и вопросы, которые они решают Оригинальная учебная схема портала.

Метод	Главный объект	Что устанавливает	Основное ограничение
Генеалогический	семья и поколения	тип наследования, риск	мало потомков, неполные данные
Близнецовый	пары близнецов	вклад генотипа и среды	общая среда и отбор выборки
Цитогенетический	хромосомы	число и крупные перестройки	не видит большинство точечных вариантов
Биохимический	белок, фермент, метаболит	нарушение функции или обмена	эффект не всегда указывает один ген
Молекулярно-генетический	ДНК или РНК	вариант последовательности	результат зависит от охвата теста

Метод	Главный объект	Что устанавливает	Основное ограничение
Популяционно-статистический	выборка населения	частоты аллелей и признаков	не определяет генотип отдельного человека

Ключ. Сильный ответ не просто называет метод, а связывает его объект и разрешение с поставленным вопросом.

02. Генеалогический метод и условные обозначения родословной · 70+

Генеалогический метод прослеживает признак в нескольких поколениях. Квадрат обозначает мужчину, круг - женщину, закрашивание - наличие исследуемого признака. Горизонтальная линия соединяет партнёров, вертикальная ведёт к линии потомства. Стрелкой отмечают пробанда - человека, с которого началось исследование семьи.

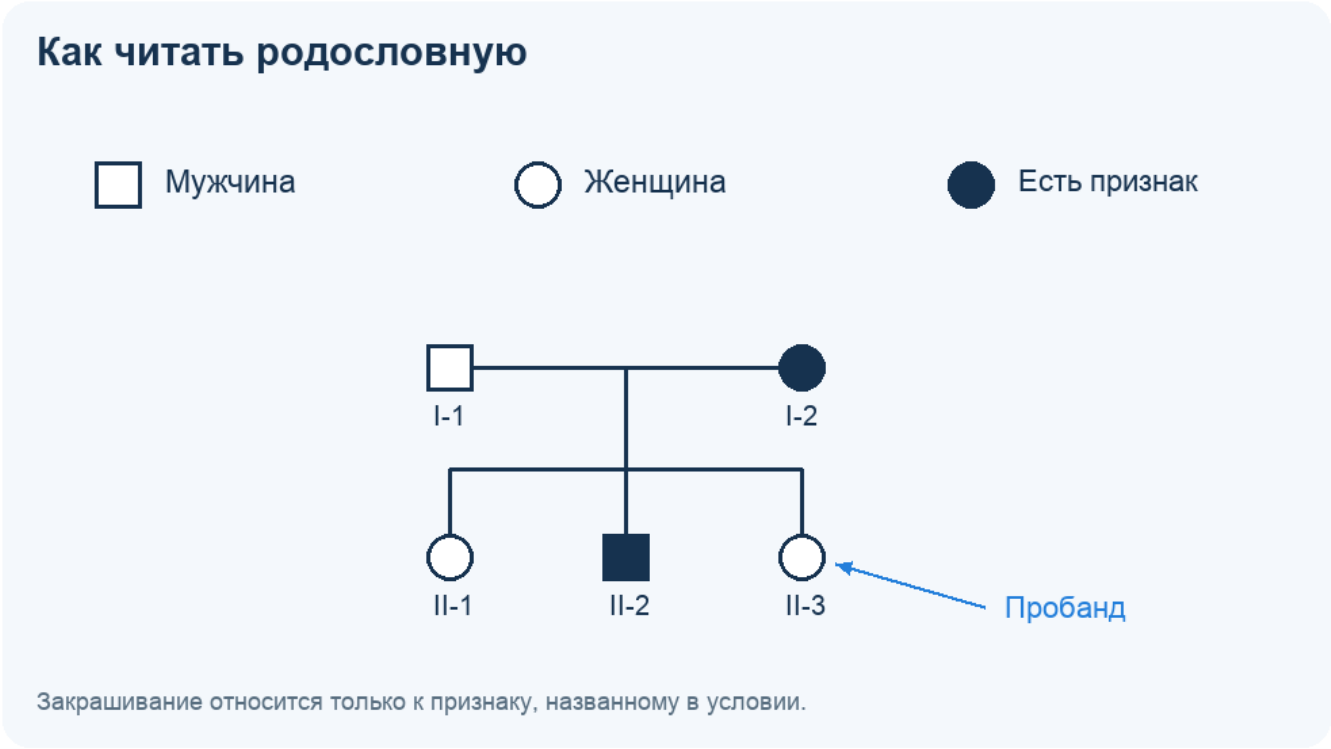


Рисунок 2. Стандартные условные обозначения и связи в родословной Оригинальная учебная схема портала.

1. Отметьте пол и фенотип каждого человека; не додумывайте отсутствующие сведения.
2. Проверьте распределение по поколениям и по полу.
3. Найдите информативные передачи: здоровые родители - больной ребёнок; больной отец - дочери и сыновья; больная мать - дети.
4. Предложите тип наследования и назначьте аллели.
5. Выведите обязательные генотипы из браков и потомков.
6. Проверьте каждый фрагмент родословной и только затем рассчитывайте риск.

Один малый брак редко доказывает модель. Семья из двух детей может случайно не показать ожидаемое расщепление. Поэтому используют всю родословную и формулируют вывод как модель,

совместимую с данными, а при неоднозначности предлагают дополнительное исследование.

Ловушка ЕГЭ. Знак родственного брака не означает наличие заболевания. Он показывает родство партнёров и повышает вероятность встречи одинакового редкого рецессивного аллеля.

03. Аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное наследование · 70+

Аутосомно-доминантный признак при полной пенетрантности обычно наблюдается в последовательных поколениях, одинаково возможен у мужчин и женщин, а у человека с признаком есть родитель с признаком. Передача отец-сын возможна, потому что локус находится в аутосоме.

Аутосомно-рецессивный признак может пропускать поколения. Больной ребёнок aa способен родиться у двух здоровых носителей Aa. Мужчины и женщины поражаются с одинаковой вероятностью. Родственные браки повышают риск именно потому, что родственники чаще имеют общий редкий аллель от общего предка.



Рисунок 3. Аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная родословные Оригинальная учебная схема портала.

Разобранная задача. Обязательные генотипы здоровых родителей

Условие. У двух фенотипически здоровых родителей родился ребёнок с редким аутосомно-рецессивным признаком. Найдите генотипы родителей и риск больного ребёнка в каждой следующей беременности.

1. Больной ребёнок имеет aa и получил по аллелю a от каждого родителя.

2. Родители здоровы, поэтому не aa. Каждый обязан быть носителем Aa.

3. В Aa × Aa потомки: 1/4 AA, 1/2 Aa, 1/4 aa.

4. Каждая беременность - новый вероятностный опыт; предыдущие рождения не меняют генотипы родителей.

Ответ. Оба родителя Aa; риск aa в каждой беременности 1/4.

Разобранная задача. Условная вероятность носительства 2/3

Условие. Родители Aa × Aa. Их взрослый ребёнок фенотипически здоров. Какова вероятность, что он носитель Aa?

1. До учёта фенотипа вероятности генотипов: 1/4 AA, 1/2 Aa, 1/4 aa.

2. Условие «здоров» исключает aa. Среди здоровых остаются один вклад AA и два вклада Aa.

3. Вероятность носительства среди оставшихся равна 2/(1 + 2).

Ответ. 2/3.

Ловушка ЕГЭ. «Признак пропускает поколение» - не абсолютный критерий. Доминантный признак может быть скрыт неполной пенетрантностью, а рецессивный встречаться в нескольких поколениях подряд.

04. X-, Y-сцепленное и митохондриальное наследование в родословной · 80+

Для X-сцепленного рецессивного признака характерны более частое проявление у мужчин и отсутствие передачи от отца к сыну. Больной отец передаёт свой X всем дочерям. Для X-сцепленного доминантного признака все дочери больного отца получают аллель, а сыновья получают его Y и не наследуют этот X.

Y-сцепленный признак при полном проявлении передаётся от отца всем сыновьям и ни одной дочери. Митохондриальный вариант передаётся через цитоплазму яйцеклетки: мать может передать его детям любого пола, отец обычно не передаёт. Выраженность может различаться из-за гетероплазмии - разной доли мутантных митохондрий.



Рисунок 4. X-сцепленное, Y-сцепленное и митохондриальное направления передачи Оригинальная учебная схема портала.

Разобранная задача. Проверка X-сцепленной рецессивной модели

Условие. У здоровой женщины есть больной отец с X-сцепленным рецессивным признаком. Она вступила в брак со здоровым мужчиной. Найдите обязательный генотип женщины и риск больного сына среди всех детей.

1. Больной отец имеет X^aY и передаёт X^a всем дочерям.

2. Женщина здорова, поэтому второй аллель X должен быть X^A; её генотип X^AX^a.

3. Мужчина X^AY. Больной сын должен быть мужского пола (1/2) и получить X^a от матери (1/2).

Ответ. Женщина X^AX^a; риск больного сына среди всех детей 1/4.

- Подтверждённая передача одного и того же аллеля от отца сыну исключает его локализацию в X-специфической области. Простое совпадение фенотипа у отца и сына этого не доказывает: сын мог получить другой X-сцепленный аллель от матери. Аутосомная, Y-сцепленная и псевдоаутосомная модели допускают отцовскую передачу сыну.
- Проявление только у мужчин само по себе не доказывает Y-сцепление. Последовательная передача от отца всем сыновьям поддерживает эту модель; в небольшой семье нужно проверить и альтернативы.
- Передача от больного отца всем дочерям и ни одному сыну поддерживает X-сцепленную доминантную модель.
- Передача только через матерей поддерживает митохондриальную модель, но выраженность потомков может быть неодинаковой.

Ловушка ЕГЭ. Не путайте X-сцепление с признаком, ограниченным полом. Аутосомный аллель может проявляться только у одного пола, но передаваться через людей обоих полов.

05. Цитогенетический метод, кариотип и кариограмма · 70+

Цитогенетический метод исследует число и строение хромосом. Кариотип - совокупность признаков хромосомного набора вида и особи: число, размеры, форма и особенности хромосом. Кариограмма - упорядоченное изображение хромосом по гомологичным парам.

Нормальный соматический набор человека содержит 46 хромосом: 22 пары аутосом и одну пару половых хромосом. Записи 46,XX и 46,XY обозначают число хромосом и хромосомный пол. Дополнительную хромосому указывают знаком плюс, отсутствие - знаком минус.



Рисунок 5. Кариограмма человека и пример трисомии 21 Оригинальная учебная схема портала.

Разобранная задача. Чтение цитогенетической записи

Условие. Расшифруйте записи 47,XY,+21 и 45,X.

1. В 47,XY,+21 общее число хромосом 47; половые хромосомы XY; имеется дополнительная хромосома 21.

2. В 45,X общее число хромосом 45; присутствует одна X-хромосома и отсутствует вторая половая хромосома.

3. Обе записи описывают анеуплоидию - изменение числа отдельных хромосом, а не целых наборов.

Ответ. 47,XY,+21 - мужчина с трисомией 21; 45,X - моносомия по половой хромосоме.

Кариотипирование выявляет анеуплоидии и крупные делеции, дупликации, инверсии или транслокации, если они различимы на уровне хромосом. Большинство замен одного нуклеотида и малых вставок или делеций этим методом не обнаруживаются.

Ловушка ЕГЭ. Кариограмма не является картой генов и не показывает последовательность ДНК. Для точечной мутации нужен молекулярно-генетический метод.

06. Нерасхождение хромосом в мейозе · 80+

Нерасхождение — нарушение разделения хромосомного материала. В мейозе I не расходятся гомологичные хромосомы; в мейозе II — сестринские хроматиды. В таблице рассматривается одна ошибка по одной паре: при мейозе II она происходит только в одной из двух клеток, а остальные разделения нормальны.



Рисунок 6. Нерасхождение гомологов и образование гамет n + 1 и n - 1 Оригинальная учебная схема портала.

Стадия ошибки	Что не разошлось	Гаметы по рассматриваемой паре
Мейоз I	гомологичные хромосомы	2 гаметы n + 1 и 2 гаметы n - 1
Мейоз II	сестринские хроматиды	1 гамета n + 1, 1 гамета n - 1, 2 нормальные n

Разобранная задача. От аномальной гаметы к зиготе

Условие. В гамете человека 24 хромосомы (n + 1), включая две хромосомы 21. Она сливается с нормальной гаметой с 23 хромосомами. Какой набор возникнет в зиготе?

1. По всем остальным хромосомам наборы складываются до 2n.

2. По хромосоме 21 аномальная гамета приносит две копии вместо одной, нормальная - ещё одну.

3. В зиготе оказываются три копии хромосомы 21: 2n + 1.

Ответ. Трисомия 21, то есть 47 хромосом.

Ловушка ЕГЭ. Полиплоидия меняет число целых наборов (3n, 4n), а анеуплоидия - число отдельных хромосом (2n + 1, 2n - 1).

07. Близнецовый метод: вклад наследственности и среды · 70+

Монозиготные близнецы развиваются из одной зиготы и имеют почти одинаковую последовательность ядерной ДНК. Дизиготные близнецы возникают из двух зигот и генетически сходны примерно как обычные братья и сёстры. Сравнение этих групп помогает оценить относительный вклад генетических и средовых факторов.

Конкордантность - совпадение признака у обоих членов пары. Если конкордантность у монозиготных пар заметно выше, чем у дизиготных, это поддерживает генетический вклад. Если значения близки, роль общей среды может быть велика. Метод не находит конкретный ген и не доказывает неизбежность признака.



Рисунок 7. Монозиготные и дизиготные близнецы и сравнение конкордантности Оригинальная учебная схема портала.

- Общая семейная среда увеличивает сходство обеих групп.
- Разные условия жизни могут уменьшить сходство монозиготных близнецов.
- Диагностические ошибки и отбор семей в исследование искажают конкордантность.
- Высокая конкордантность не равна стопроцентной наследственной предопределённости.

Ловушка ЕГЭ. Нельзя писать, что монозиготные близнецы «полностью одинаковы». Возможны соматические мутации, эпигенетические различия и неодинаковые условия развития.

08. Биохимический, молекулярно-генетический и популяционно-статистический методы · 70+

Биохимический метод выявляет изменение активности фермента, структуры белка или концентрации метаболита. Он особенно полезен при наследственных нарушениях обмена веществ и в скрининге новорождённых. Однако изменённый метаболит может быть следствием разных генов или среды, поэтому результат связывают с другими данными.

Молекулярно-генетические методы исследуют ДНК или РНК. Направленный тест проверяет известный семейный вариант; ПЦР размножает выбранный участок; секвенирование определяет последовательность; методы оценки числа копий выявляют делеции или дупликации определённых участков. Разрешение метода должно соответствовать предполагаемому нарушению.

Популяционно-статистический метод оценивает частоты аллелей, генотипов и признаков в выборках населения. Он позволяет сравнивать популяции, рассчитывать ожидаемое носительство и исследовать связь варианта с признаком. Для корректного вывода нужны репрезентативная выборка, единые критерии диагностики и учёт структуры популяции.

Ситуация	Предпочтительный метод	Почему
Подозрение на трисомию	цитогенетический	нужно увидеть число хромосом
Известна точечная замена в семье	направленный молекулярный	нужно проверить конкретный участок
Нарушен продукт обмена	биохимический + молекулярный	сопоставляются функция и генетическая причина
Частота носительства в регионе	популяционно-статистический	нужны данные большой выборки

Ловушка ЕГЭ. Отрицательный узкий тест означает только, что проверенный вариант не найден. Причина может быть в другом участке, другом гене или типе изменения, который этот тест не видит.

09. Наследственное, врождённое и приобретённое - разные основания классификации · 70+

Генетическое состояние обусловлено изменением генетического материала; вариант может быть унаследован или возникнуть de novo. В школьной классификации наследственных заболеваний рассматривают и многие такие новые мутации, но слово «унаследован» означает именно передачу от родителя. Генетическое состояние может проявиться при рождении или позже. Врождённое состояние присутствует при рождении и может иметь генетическую либо средовую причину.

- Наследственное не обязательно врождённое: некоторые генетические заболевания проявляются позже.
- Врождённое не обязательно наследственное: внутриутробное воздействие среды может вызвать ненаследуемое нарушение.
- Соматическая мутация после образования зиготы может вызвать мозаичное заболевание, но обычно не передаётся потомству.
- Герминальная или гонадная мутация может передаваться потомкам, даже если у родителя нет проявления в соматических тканях.

Ловушка ЕГЭ. Время появления признака не определяет механизм наследования. Для вывода нужны семейные данные и метод, соответствующий предполагаемой причине.

10. Медико-генетическое консультирование: от запроса к обоснованному риску · 80+

Медико-генетическое консультирование включает уточнение запроса, сбор семейного анамнеза, построение родословной, подтверждение диагноза, выбор информативного теста, расчёт вероятности и объяснение результата семье. Риск - вероятность для каждой беременности, а не точный прогноз судьбы конкретного ребёнка.

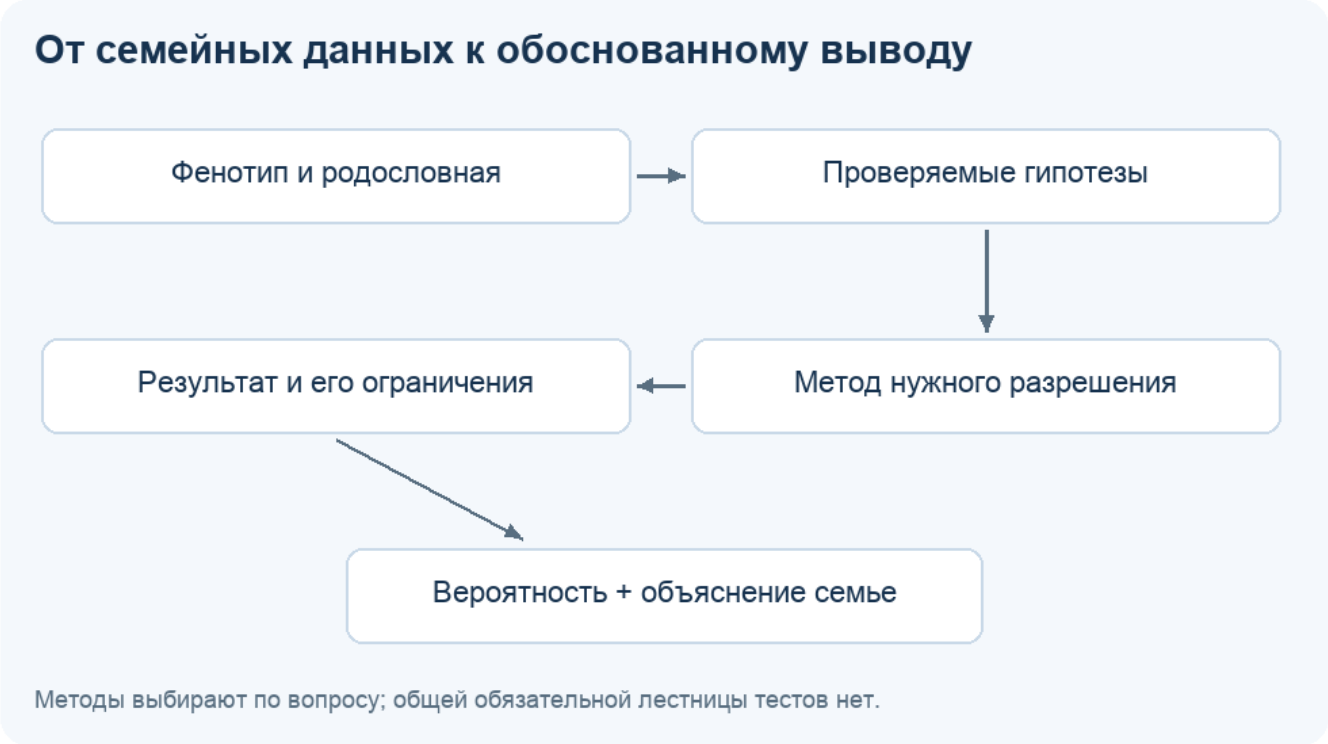


Рисунок 8. Последовательность генетического консультирования и интерпретации результата Оригинальная учебная схема портала.

1. Подтвердить фенотип и отделить диагноз от предположения.
2. Построить родословную минимум по нескольким поколениям.
3. Определить наиболее информативных родственников для исследования.
4. Выбрать тест с нужным разрешением и заранее понять ограничения.
5. Интерпретировать результат вместе с фенотипом и семейными данными.
6. Пересчитать риск и объяснить, что он означает для каждой беременности.

Разобранная задача. Риск по аутосомно-рецессивной модели

Условие. Женщина здорова, но имеет больного брата; её родители - подтверждённые носители Aa. Мужчина - подтверждённый носитель Aa. Найдите риск больного ребёнка, учитывая, что женщина здорова.

1. Среди здоровых детей пары Aa × Aa вероятность носительства равна 2/3.

2. Если женщина носитель, в браке Aa × Aa риск aa равен 1/4.

3. Совместная вероятность: 2/3 × 1/4 = 1/6.

Ответ. 1/6 до проведения молекулярного уточнения генотипа женщины.

Ловушка ЕГЭ. Вероятность 25% не означает, что ровно один из каждых четырёх детей обязательно будет больным. Исход каждой беременности случаен.

11. Пенетрантность, экспрессивность, мозаицизм и геномный импринтинг · 90+

Пенетрантность - доля носителей определённого генотипа, у которых проявился соответствующий фенотип. При 80%-й пенетрантности доминантного генотипа в большой группе носителей признак проявится примерно у 80%, но заранее нельзя назвать конкретных людей без проявления.

Экспрессивность - степень выраженности признака у тех, у кого он проявился. Она может зависеть от других генов, среды, возраста и случайных событий развития. Неполная пенетрантность создаёт кажущийся пропуск поколения, а различная экспрессивность - неодинаковую тяжесть у родственников с одним вариантом.

Мозаицизм возникает, когда мутация или ошибка расхождения происходит после образования зиготы. Появляются клеточные линии с разными генотипами. При соматическом мозаицизме вариант может быть только в части тканей. При гонадном мозаицизме часть гамет родителя несёт вариант, хотя анализ крови и фенотип могут быть нормальными.

Геномный импринтинг - зависимость активности некоторых генов от родительского происхождения аллеля. Один из родительских аллелей может быть эпигенетически выключен. Поэтому одинаковое изменение участка способно давать разные последствия в зависимости от того, получено оно от матери или от отца.

Явление	Что меняется	Как осложняет родословную
Неполная пенетрантность	наличие проявления	носитель может выглядеть здоровым
Экспрессивность	степень проявления	у родственников разная тяжесть
Соматический мозаицизм	доля и распределение клеточных линий	анализ одной ткани может быть отрицательным
Гонадный мозаицизм	часть гамет	повторение de novo-варианта в семье
Импринтинг	активность по происхождению аллеля	материнская и отцовская передача различаются

Ловушка ЕГЭ. Импринтинг не означает, что один родитель передаёт больше ДНК. Различается активность конкретных унаследованных участков.

12. Как работать с неполной или противоречивой родословной · 90+

В сложной родословной сначала отделяют факты от предположений. Обязательный генотип следует из невозможности другого варианта, вероятный - лишь лучше согласуется с данными. Если несколько моделей объясняют родословную, корректный вывод может состоять в том, что данных недостаточно.

- Не присваивайте фенотип человеку, о котором нет сведений.
- Не считайте маленькое семейство точной менделевской выборкой.

- Учитывайте возраст проявления, неполную пенетрантность и возможный мозаицизм.
- Перепроверьте обозначения, возраст проявления, качество фенотипирования и исходных данных. По одной неоднозначной родословной нельзя делать выводы о биологическом родстве.
- Назовите исследование, которое различит оставшиеся гипотезы: кариотип, анализ варианта, исследование информативного родственника или другой метод.

Разобранная задача. Выбор метода по масштабу нарушения

Условие. В семье подозревают наследственное состояние. У одного родственника обнаружена точечная замена, а у другого имеются признаки возможной крупной хромосомной перестройки. Какие исследования нужны?

1. Для известной точечной замены применяют направленный молекулярный анализ соответствующего участка.

2. Для крупной перестройки применяют цитогенетические методы. Методы оценки числа копий выявляют потери или добавления ДНК, но не заменяют поиск сбалансированной транслокации.

3. Один тест не заменяет другой, потому что они имеют разное разрешение.

Ответ. Для известной точечной замены — направленный молекулярный тест; для крупной перестройки — исследование структуры хромосом. Если подозревается изменение числа копий, нужен соответствующий метод оценки копийности.

Формат высокого балла. Если данных недостаточно, укажите это прямо, перечислите совместимые модели и предложите одно исследование, результат которого различит их.

13. Вероятность в родословной: до условия, после условия и для каждой беременности · 80+

Генетический риск часто является условной вероятностью. Сведения о фенотипе, возрасте или результате теста исключают часть генотипов и меняют знаменатель. Классический пример - вероятность 2/3 для здорового ребёнка носителей Aa × Aa: генотип aa исключён, поэтому среди трёх оставшихся вкладов два соответствуют Aa.

Если генотипы обоих родителей установлены как Aa, предыдущие рождения не изменяют вероятность aa = 1/4. Если генотип одного родителя неизвестен, фенотипы уже родившихся детей могут уточнить вероятность его носительства и тем самым расчёт риска. Неизменность самих генотипов не означает неизменность наших знаний о них.

Разобранная задача. Два последовательных уровня риска

Условие. Здоровая женщина имеет больную сестру с аутосомно-рецессивным заболеванием; родители обеих - Aa × Aa. Муж женщины фенотипически здоров и по популяционным данным имеет вероятность носительства 1/20. Найдите риск больного ребёнка до молекулярного тестирования.

1. Вероятность носительства женщины при условии, что она здорова, равна 2/3.

2. Вероятность носительства мужчины равна 1/20.

3. Если оба носители, риск aa у ребёнка равен 1/4.

4. Совместная вероятность: 2/3 × 1/20 × 1/4 = 1/120.

Ответ. 1/120 для каждой беременности до уточняющих тестов.

Если тест женщины подтверждает носительство, множитель 2/3 заменяется на 1. Если тест исключает именно семейный патогенный вариант с высокой надёжностью, риск резко уменьшается, но не обязательно становится абсолютным нулём для всех возможных генетических причин.

Разобранная задача. Независимые беременности

Условие. У пары Aa × Aa уже родились два здоровых ребёнка. Каков риск aa в третьей беременности?

1. Генотипы родителей остаются Aa и Aa.

2. Каждое образование гамет и оплодотворение является новым событием.

3. Вероятность aa в каждом скрещивании Aa × Aa равна 1/4.

Ответ. 1/4. Два предыдущих здоровых ребёнка не уменьшают риск третьей беременности.

Ловушка ЕГЭ. Не смешивайте риск для ребёнка и вероятность генотипа родителя. Сначала оценивают носительство каждого родителя, затем менделевский риск при данном сочетании.

14. Сбалансированные перестройки, мозаичный кариотип и предел цитогенетики · 90+

При сбалансированной транслокации участки хромосом перемещены, но крупной потери или добавления ДНК нет. Носитель может быть фенотипически здоров. Во время мейоза перестроенные и нормальные хромосомы образуют сложную конфигурацию, и часть гамет получает несбалансированный набор.

Поэтому анализ только фенотипа родителя не исключает цитогенетический риск. Для выявления перестройки исследуют кариотип, а для уточнения небольших потерь или дупликаций могут использовать более разрешающие геномные методы. Выбор зависит от масштаба предполагаемого изменения.

Мозаичный кариотип возникает, если ошибка расхождения произошла в митозе после образования зиготы. В записи могут быть указаны несколько клеточных линий. Доля линии в образце крови не обязательно равна её доле в других тканях и не полностью определяет тяжесть фенотипа.

Разобранная задача. Почему нормальный анализ крови не всегда исключает мозаицизм

Условие. Клинические признаки позволяют предположить мозаичное состояние, но кариотип лимфоцитов крови нормален. Как объяснить результат и что изменить в исследовании?

1. Мутация могла возникнуть после разделения клеточных линий и отсутствовать в клетках крови.

2. Небольшая аномальная доля могла не попасть в ограниченное число изученных клеток.

3. Нужно увеличить число проанализированных клеток и, если обосновано, исследовать другую доступную ткань более чувствительным методом.

Ответ. Нормальная кровь не исключает тканеспецифический или низкоуровневый мозаицизм; требуется расширенный анализ.

Масштаб изменения	Подходящий первый метод	Пример
целая хромосома	кариотип	трисомия

Масштаб изменения	Подходящий первый метод	Пример
крупная перестройка	кариотипирование; оценка числа копий при несбалансированной перестройке	транслокация, крупная делеция
небольшая копийная вариация	метод числа копий	микроделеция
точечная замена	секвенирование/направленный тест	миссенс-вариант

Ловушка ЕГЭ. Название метода само по себе не гарантирует выявления любой мутации. В учебном ответе связывайте вопрос с объектом исследования, а не предписывайте универсальный порядок обследования.

15. Интерпретация молекулярного результата: вариант не равен диагнозу · 90+

После секвенирования обнаруженный вариант сравнивают с эталонной последовательностью и классифицируют по совокупности данных. Учитывают частоту в популяциях, ожидаемое влияние на белок или сплайсинг, совместное наследование с фенотипом в семье, функциональные исследования и уже известные наблюдения.

- Патогенный вариант имеет убедительные данные о связи с заболеванием.
- Вероятно патогенный вариант имеет сильные, но не полностью достаточные доказательства.
- Вариант неопределённого значения нельзя использовать как подтверждённую причину без дополнительных данных.
- Доброкачественный вариант совместим с нормальной вариабельностью и не объясняет фенотип.

Семейный анализ помогает: если вариант не наследуется вместе с признаком у нескольких информативных родственников, простая причинная модель ослабевает. Но неполная пенетрантность, позднее начало и фенокопии могут усложнить такое сравнение, поэтому один родственник редко даёт окончательный ответ.

Разобранная задача. Вариант найден у здорового родственника

Условие. Подозреваемый доминантный вариант обнаружен у больного пробанда и у пожилого здорового родственника. Какие объяснения нужно проверить?

1. Вариант может быть непатогенным и случайно встречаться у обоих.

2. Возможна неполная пенетрантность у здорового носителя.

3. Фенотип пробанда может иметь другую генетическую или средовую причину.

4. Нужно проверить больше информативных родственников, качество фенотипирования и независимые данные о функции варианта.

Ответ. Один такой факт не подтверждает и не исключает причинность; требуется проверка пенетрантности, сегрегации и функции.

Ловушка ЕГЭ. Компьютерный прогноз влияния на белок - аргумент, но не самостоятельное доказательство патогенности.

16. Как строить доказательный ответ по методу генетики человека · 80+

В заданиях на выбор метода ответ должен содержать три звена: объект исследования, наблюдаемый результат и вывод. Например: «цитогенетический метод исследует число и структуру хромосом; кариограмма показывает дополнительную хромосому 21; следовательно, выявлена трисомия».

1. Назвать конкретный биологический вопрос: тип наследования, число хромосом, активность фермента или последовательность ДНК.
2. Выбрать метод, который непосредственно измеряет нужный объект.
3. Назвать контроль или сравнение: родственники, эталонная последовательность, контрольная популяция, монозиготные и дизиготные пары.
4. Описать ожидаемый результат при гипотезе и альтернативе.
5. Указать ограничение: что отрицательный результат этим методом не исключает.

Разобранная задача. Метод для наследственной болезни обмена

Условие. У ребёнка накапливается необычный метаболит; предполагают дефект фермента, но конкретный ген неизвестен. Как выстроить исследование?

1. Биохимически подтвердить изменение метаболита и активности предполагаемого ферментативного звена.

2. Сопоставить фенотип и семейные данные, чтобы сузить список генов.

3. Провести молекулярно-генетический анализ подходящих генов или панели.

4. Проверить найденный вариант у родителей и связать его с биохимическим нарушением.

Ответ. Комбинация биохимического и молекулярно-генетического методов с семейной проверкой.

Критерий высокого балла. Методы дополняют друг друга: один подтверждает фенотипический механизм, другой - изменение генетического материала.

17. Близнецовый метод без упрощений: конкордантность, среда и границы вывода · 90+

Монозиготные близнецы возникают из одной зиготы и в среднем имеют почти одинаковую ядерную последовательность; дизиготные сходны как обычные братья и сёстры. Если монозиготные пары чаще совпадают по признаку, чем дизиготные, это поддерживает вклад генетических различий. Но метод не делит признак на «наследственный процент» и «средовой остаток» для отдельного человека.

Парная конкордантность в используемой здесь формуле — число пар, в которых признак есть у обоих, делённое на число пар, где он есть хотя бы у одного. Существуют и другие способы расчёта, поэтому знаменатель всегда нужно указать. Дискордантность — несовпадение по признаку; для количественных признаков сравнивают также корреляцию значений.

Разобранная задача. Сравнение двух типов близнецов

Условие. Среди 100 монозиготных пар, выбранных потому, что хотя бы один близнец имеет признак, совпадение обнаружено в 70 парах. Среди 100 дизиготных пар — в 30. Какой вывод допустим?

1. Конкордантность MZ равна 70%, DZ — 30%.

2. Большее сходство MZ совместимо с существенным генетическим вкладом.

3. Конкордантность MZ не равна 100%, поэтому генотип не полностью определяет проявление; возможны среда, возраст, неполная пенетрантность и случайность развития.

4. Наблюдательный дизайн не доказывает конкретный ген и требует сопоставимых условий отбора пар.

Ответ. Данные поддерживают генетический вклад, но также показывают значимую негенетическую вариабельность; конкретный механизм не установлен.

Монозиготные близнецы могут иметь различия из-за соматических мутаций, эпигенетических изменений, мозаицизма и неодинаковой внутриутробной среды. Дизиготные пары могут воспитываться более сходно или различно в зависимости от пола и отношения окружающих. Поэтому важно учитывать возраст, пол, диагностику и общую среду.

Наблюдение	Поддерживаемый вывод	Недопустимое утверждение
MZ сходнее DZ	есть генетический вклад	найден конкретный ген
MZ не совпадают полностью	среда/развитие тоже важны	признак не наследуется
обе конкордантности высоки	возможны общие гены и среда	среда не влияет

Ловушка ЕГЭ. Высокая конкордантность не равна наследуемости 100%, а различие близнецов не опровергает генетическую предрасположенность.

18. Расчёт риска носительства после получения новой информации · 90+

Вероятность носительства меняется после наблюдения потомства или результата анализа. Для пересчёта сравнивают, насколько вероятно увиденное событие при каждой гипотезе. Здоровый ребёнок обычно не обнуляет риск: носитель может передать нормальный аллель, поэтому обе гипотезы всё ещё совместимы с наблюдением.

Разобранная задача. Здоровый ребёнок уточняет риск женщины

Условие. У женщины брат болен аутосомно-рецессивным заболеванием; родители здоровы и являются носителями. Сама женщина здорова, поэтому до анализа её риск носительства равен 2/3. Её партнёр точно носитель Aa. Родился один здоровый ребёнок. Какова обновлённая вероятность, что женщина носительница?

1. Гипотеза H1: женщина Aa, априорная вероятность 2/3. При Aa × Aa вероятность здорового ребёнка 3/4. Взвешенный вклад: 2/3 × 3/4 = 1/2.

2. Гипотеза H0: женщина AA, априорная вероятность 1/3. При AA × Aa все дети здоровы. Вклад: 1/3 × 1 = 1/3.

3. Сумма вкладов для наблюдения здорового ребёнка: 1/2 + 1/3 = 5/6.

4. Условная вероятность H1: (1/2)/(5/6) = 3/5.

Ответ. После одного здорового ребёнка вероятность носительства женщины равна 3/5, или 60%.

После двух здоровых детей при условной независимости исходов для каждого фиксированного генотипа вклад гипотезы Aa умножается на $(3/4)^2$, а вклад гипотезы AA — на 1. Это учебный пересчёт неопределённости; он не заменяет диагностику.

Разобранная задача. Риск болезни в следующей беременности

Условие. Используйте обновлённую вероятность 3/5. Партнёр Aa. Каков риск больного ребёнка в следующей беременности?

1. Больной ребёнок возможен только если женщина действительно Aa: вероятность 3/5.

2. При скрещивании Aa × Aa вероятность aa равна 1/4.

3. Совместная вероятность: 3/5 × 1/4 = 3/20.

Ответ. 3/20, или 15% для следующей беременности до дополнительных тестов.

Ловушка ЕГЭ. После рождения здорового ребёнка события для следующей беременности снова рассчитываются по генотипам родителей, но сама информация о генотипе неизвестного родителя может обновиться.

19. Выбор метода по масштабу изменения: кариотип, FISH, микроматрица и секвенирование · 80+

Метод выбирают не по принципу «самый современный», а по предполагаемому масштабу и типу изменения. Кариотипирование показывает число и крупную структуру хромосом. FISH проверяет наличие и положение конкретного участка. Хромосомная микроматрица выявляет потери и увеличения копий по всему геному с более высоким разрешением, но обычно не видит сбалансированный обмен без изменения количества ДНК. Секвенирование ищет нуклеотидные варианты и малые вставки или делеции.

Метод	Что хорошо выявляет	Типичное ограничение
кариотипирование	анеуплоидию и крупные перестройки	не видит малые изменения последовательности
FISH	заданный локус или перестройку	нужно заранее выбрать мишень
микроматрица	потери и дупликации копий по геному	может не выявить сбалансированную транслокацию
ПЦР/секвенирование	выбранный ген и малые варианты	не заменяет обзор всех хромосом

Разобранная задача. Один клинический вопрос — разные возможности методов

Условие. Нужно сравнить возможности методов при изучении врождённых аномалий без установленной причины. Объясните, какую информацию дают кариотипирование, микроматрица и секвенирование. Обязательна ли одна и та же последовательность исследований для всех случаев?

1. Фенотип и семейные данные помогают сформулировать гипотезу о характере изменения. Выбор клинического исследования зависит от показаний и возможностей лаборатории.

2. Кариотипирование может выявить анеуплоидию и крупную перестройку, в том числе сбалансированную.

3. Микроматрица выявляет изменения числа копий, включая субмикроскопические потери и дупликации; сбалансированная перестройка может оставаться незаметной.

4. Секвенирование исследует нуклеотидную последовательность; его объём и способность выявлять структурные варианты зависят от технологии и анализа.

5. Каждый найденный вариант сопоставляют с фенотипом и при необходимости проверяют у родителей.

Ответ. Универсальной обязательной лестницы «кариотип → микроматрица → секвенирование» нет. При некоторых показаниях экзомное или геномное секвенирование рассматривают уже как исследование первого или второго этапа. Здесь сравниваются возможности методов, а индивидуальную тактику определяет специалист.

Пренатальный скрининг оценивает вероятность и выделяет группу повышенного риска; диагностический метод исследует материал плода и может подтвердить конкретное изменение. Положительный скрининг не равен диагнозу, а отрицательный не исключает все генетические заболевания.

Формат ответа. Назовите не только метод, но и искомый объект: число хромосом, конкретный участок, число копий или последовательность нуклеотидов.

20. Популяционные частоты и вероятность носительства · 90+

В модели Харди—Вайнберга для двух аллелей $p + q = 1$, а частоты генотипов равны p^2 (AA), $2pq$ (Aa) и q^2 (aa). Модель предполагает случайное скрещивание в большой популяции, отсутствие существенного отбора, миграции и мутационных изменений частот за рассматриваемое время. Частота заболевания равна q^2 только для полностью пенетрантного аутосомно-рецессивного признака в данной модели.

Разобранная задача. От частоты признака к носительству

Если $q^2 = 1/10\,000 = 0{,}0001$, то $q = 0{,}01$ и $p = 0{,}99$. Частота AA равна 0,9801, частота Aa равна 0,0198. Среди людей без признака исключён класс aa: $P(Aa \mid \text{без признака}) = 2pq/(1 - q^2) = 0{,}0198/0{,}9999 \approx 1{,}9802\%$. Частота аллеля 1% и частота гетерозигот около 1,98% — разные величины.

Частоты в популяции не определяют генотип отдельного человека. Родство, структура популяции, неполная пенетрантность и генетическая неоднородность могут нарушать предпосылки простого расчёта.

21. Финальная проверка готовности · 90+

- Для каждого метода называю объект, вопрос и ограничение.
- В родословной сначала проверяю информативные передачи, затем назначаю генотипы и считаю риск.
- Различаю аутосомные, X-сцепленные, Y-сцепленные и митохондриальные направления передачи.
- Читаю записи 46,XX; 46,XY; 47,XY,+21; различаю анеуплоидию и полиплоидию.
- Различаю результаты нерасхождения в мейозе I и мейозе II.
- Не смешиваю наследственное с врождённым и пенетрантность с экспрессивностью.
- При неполных данных разделяю обязательный и вероятный генотип и предлагаю подтверждающий метод.

Главный вывод. Надёжный генетический вывод у человека появляется на пересечении родословной, фенотипа и метода нужного разрешения. Ни один метод не отвечает на все вопросы одновременно.

22. Источники и границы учебных моделей

Основа — исходный урок 13 курса «Биология ЕГЭ»; научные уточнения и схемы подготовлены для портала. Официальные экзаменационные источники с годом и номером задания указаны в тесте. Упрощённые модели наследования человеческих признаков применяются только в границах условий задач.

Современные возможности диагностики сопоставлены с рекомендациями ACMG: Manickam K. et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability (2021), DOI: 10.1038/s41436-021-01242-6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34211152/

Закрепите материал: тест к уроку 13.