

МЕТОДИКА

УЧЕБНЫЕ ЗАДАЧИ ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКЕ ДЛЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

А.М. Бахромов, Х.Х. Хурматов, М.К. Муратов
Кафедры биологии с основами генетики, биохимии
ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Авторы приводят новые учебные задачи по медицинской генетике в связи с успехами в изучении генома человека. Задачи по методам ДНК-диагностики могут способствовать лучшему пониманию этиологии моногенных заболеваний и подходов к их выявлению, а также развитию у студентов навыков работы с научной литературой по генетике.

Ключевые слова: медицинская генетика, геном человека, ДНК-диагностика, генная мутация

Введение. Методы молекулярной генетики являются важнейшим инструментом изучения и выявления генетической предрасположенности в проявлении болезней, частота которых среди новорождённых в целом составляет в популяциях примерно 1% [1]. Методы генодиагностики не менее значимы и при исследовании полнотелом генома человека, который определяет предрасположенность индивида к самым распространённым на сегодняшний день болезням: сахарному диабету, онкологическим заболеваниям, болезням сердечно-сосудистой системы, остеопорозу, эндометриозу и др. Составление генетического паспорта человека ведётся во многих странах [2]. Без сомнения, важная роль ДНК-диагностика будет играть также в новом профилактическом направлении медицины, ставящей своей задачей замедлить процесс старения. В связи с этим, при подготовке специалистов медицинского профиля, в особенности врачей-лаборантов, необходимо уделять больше внимания изучению современных методов генодиагностики, для лучшего понимания которых представленные здесь задачи можно рекомендовать к использованию на практических занятиях по генетике.

Цель исследования. Изучение методов молекулярной генетики и использование их в учебном процессе.

Результаты и их обсуждение. Исследования генома человека дают возможность внести коррективы в программу обучения медицинской генетики для студентов-медиков и биологов в вузах. В последние годы используются генетические технологии, которые служат для выявления вариаций в структуре генов (ДНК-диагностика). Клиническими приложениями этих технологий стали подтверждающая и пресимптоматическая диагностика наследственных болезней, пренатальная диагностика, диагностика гетерозиготного носительства в фармакологических реакциях [3, 4]. Умение проводить ДНК-диагностику необходимо, прежде всего, выпускникам медико-биологических факультетов медицинских университетов, получающих специальность «врач-лаборант-биохимик», а также «врач-генетик». В связи с этим, в ходе преподавания медицинской генетики особое внимание надо уделять изучению молекулярно-генетическим методам, а для лучшего их понимания необходимо разработать новые учебные задачи.

На практическом занятии по теме «Молекулярная генетика» студентам предлагаются задачи по методам ДНК-диагностики [5]. Решение задач вызывает интерес, позволяющий проверить понимание студентами особенностей секвенирования, а также метода выявления генных мутаций с помощью рестрикционного анализа. ДНК денатурируют до однонитчатого состояния щелочной обработкой или при нагревании. Затем отжигают с одной из нитей короткий олигонуклеотидный праймер. Олигонуклеотид синтезируется таким образом, чтобы его 3'-конец был последним перед секвенируемой последовательностью. Олигонуклеотид служит праймером для достраивания цепи ДНК-полимеразой.

В качестве примера приводим следующие учебные задачи.

Задача 1. По данным электрофореграмм (рис. 1), полученным при проведении секвенирования участка гена дистрофина у здорового индивида (а) и у пациента с мышечной дистрофией Дюшенна (б), установите: а) последовательность нуклеотидов в этом участке в норме и при патологии; б) тип мутации патологического гена.

Решение. Последовательность нуклеотидов данного участка у здорового индивида ACGAGACTGAATTCGTA, у пациента – ACGAGACTGAATCCGTA. Произошла мутация замены нуклеотидов (тимин в положении 13 заменён на цитозин).

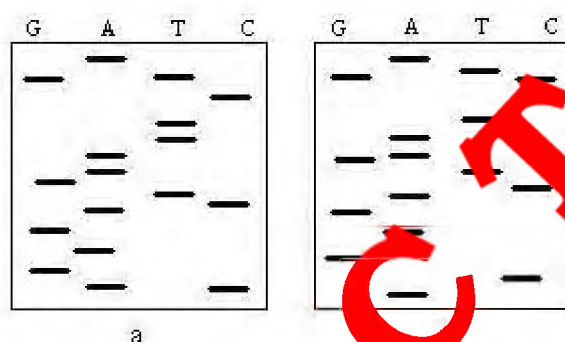


Рис. 1 Электрофореграмма участка гена дистрофина: а) здоровый индивид, б) больной с мышечной дистрофией Дюшенна

Задача 2. Родословная семьи и результаты косвенной ДНК-диагностики X-сцепленного рецессивного заболевания приведены на рис. 2.

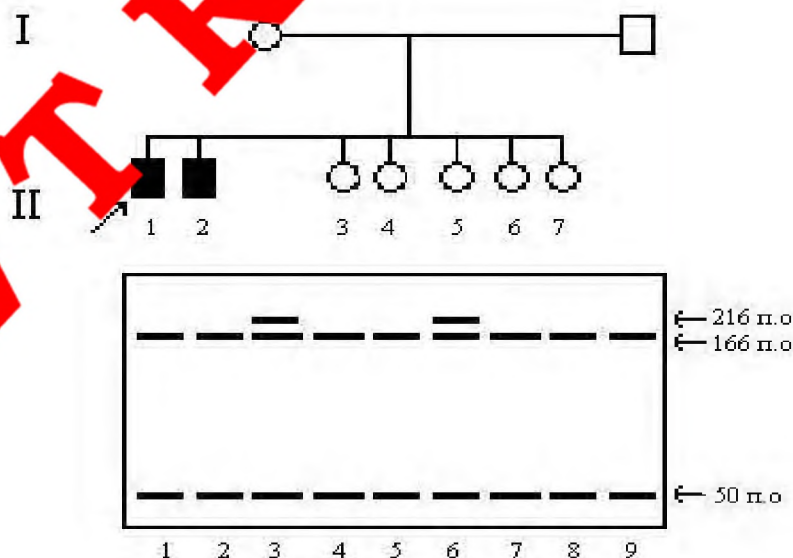


Рис. 2 Родословная семьи при косвенной ДНК-диагностики X-сцепленного рецессивного заболевания.

В ходе диагностики проведена рестрикция амплифицированного фрагмента ДНК рестриктазой BsmHI. Кто из членов семьи является носителем патологического гена? Кому из дочерей понадобится в будущем пренатальная ДНК-диагностика для выявления наследственной патологии плода? Чем можно объяснить возможность ошибки при диагностике заболевания этим методом?

Решение. Сыновья в семье могли унаследовать патологический ген только от матери, которая является гетерозиготной носительницей. Судя по электрофореграмме, она имеет как разрезаемый рестриктазой маркерный фрагмент ДНК, так и неразрезаемый (Получен гомозиготный маркер). Сыновья унаследовали первый вариант маркера, значит, имеют с ним сцеплен ген заболевания. Все дочери унаследовали от отца X-хромосому с разрезаемым рестриктазой маркером, но только четверо из них получили от матери такой же вариант маркера, а с ним и ген заболевания.

Поэтому в будущем им показана пренатальная генодиагностика для решения вопроса о передаче патологии сыновьям. Одна дочь (II-5) не унаследовала от матери вариант маркера, с которым сцеплен ген болезни, её сыновья будут здоровы. Возможная ошибка связана с вероятностью нарушения сцепления между геном и маркером, если расстояние между ними недостаточно мало.

Результаты ДНК-диагностики отражаются в записях генотипа протестированного индивида. Для этого используют общепринятую номенклатуру генных мутаций человека [6-8]. Знакомство с номенклатурой поможет студентам при изучении этиологии наследственных болезней и при работе с научными публикациями по медицинской генетике. На практических занятиях по теме «Общая характеристика генных болезней: этиология и механизмы патогенеза» мы предлагаем задачи, при решении которых студенты должны также вспомнить основные законы наследования.

Задача 3. У индивида в гене одной хромосом обнаружена экспансия CAG-повтора, начиная с 234-го нуклеотида (их число составило 104). В 10-м кодоне (CAG) такого же гена гомологичной хромосомы аденин заменён на гуанин. Запишите мутации, согласно общепринятой номенклатуре. К какому типу их можно отнести? Если ген отвечает за аутосомно-рецессивное заболевание, проявится ли оно?

Решение. (234 (CAG)_n ; 104 (CAG)_n).

Первая мутация относится к структурным генным мутациям (изменение затронуло более двух нуклеотидов), вторая представляет собой точковую мутацию замены пары оснований. Заболевание проявится, так как оба аллеля гена мутировали.

Задача 4. В приведённой ниже последовательности одного из генов произошло выпадение 9-го нуклеотида, а 13-й нуклеотид был заменён на тимин.

A-A-C-T-G-G-C-A-T-A-A-C-G-C

Запишите мутации согласно общепринятой номенклатуре. К какому типу их можно отнести? Если изменения произошли в гене аутосомно-рецессивного заболевания, проявится ли оно?

Решение. (9delT ; 13G>T).

Обе мутации относятся к точковым, первая - сдвиг рамки считывания, вторая – замена пары оснований. Если только в одной из гомологичных хромосом есть повреждения, а второй аллель гена не повреждён, аутосомно-рецессивное заболевание не проявится.

Таким образом, на основании выше изложенного, можно сделать вывод о том, что методы молекулярной генетики дают возможность для правильного решения задач по всем разделам данной отрасли науки. В свою очередь, умение решать задачи по медицинской генетике способствует лучшему пониманию законов генетики, кроме этого, развивает у студентов навыки работы с научной литературой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика Учебник М. ГЭОТАР-МЕД. 2001. 448
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Ивашенко Т.Э. Геном человека и гены «предрасположенности». М. Интермедика, 2000. 272с.
3. Гинтер Е.К. Медицинская генетика // Учебник, М. Медицина. 2003. 448

- 4.Бочков Н.Б. Место генодиагностики и генотерапии в современной медицине/Молекуляр. медицина, 2005. № 3. С. 12-17
- 5.Зиновьева В.Н.Методы медицинской генетики/ Волгоград, ВолГМУ. 2006. 108с.
6. Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии /Мединформ. Агенства. 2002. 591с.
7. Рахмонов Р.А. Современные представления о клинко-генетической и молекулярной основе миодистрофии Дюшена. Душанбе, 2001, 158с.
- 8.Пӯлодов А.М., Раҳмонов Р.А. Асосҳои генетикаи тиббӣ ва амрҳои касбия (дастури амалӣ), Душанбе. 2002. С.3-15

ХУЛОСА

Масъалаҳои таълими генетикаи тиббӣ молекулавӣ барои донишҷӯёни соҳаи тиб

А.М.Бахромов, Х.Х.Ҳурматов, М.К.Гулов

Муаллифон дар мақола масъалаҳои таълими молекулавӣ аз генетикаи тиббӣ дар робита бо комёбиҳои назаррас дар омӯзиши геноми одам пешниҳод намудаанд. Масъалаҳо бо усулҳои таҳқиқоти ДНК барои фаҳмиши бехтари омили сабабовари бемориҳои яқинӣ ва ошкор намудани онҳо, инчунин, ба рушди малакаи донишҷӯён ба адабиёти илмӣ аз наслинаш метавонанд, мусоидат намоянд.

SUMMARY

THE TRAINING TASKS ON MOLECULAR MEDICAL GENETICS FOR MEDICAL STUDENTS

A.M. Bakhromov, H.H. Hurmatov, M.K. Gulov

Authors bring new training tasks on medical genetics in connection with successes in study of human genome. Tasks on methods of DNA-diagnostics may promote to better understanding of ethiology of monogenic diseases and approaches to revealing of them, and to development of practical skills during work with bibliography on genetics in medical students.

Key words: medical genetics, human genome, DNA-diagnostics

Адрес для корреспонденции:

А.М. Бахромов – доцент кафедры биологии с основами генетики ТГМУ;
Душанбе, Таджикистан, г. Душанбе, ул. Чехова, дом №5/3, кв.21, Тел.: 951-62-79-37

РЕЗЮМЕ СТАТЕЙ ПЕРЕВЕЛИ:

на таджикский и русский языки Р.А.Турсунов,
на английский язык Л.В.Адамчук

Все права защищены.

Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения редакции.