

[ ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ  
ՆԱԽԱԼՍԱՐԱՆ ]

ԳԱՅԱՆԵ ԶԱԼԻՆՅԱՆ  
ԱԼՎԱՐԴ ԿԻՐԱԿՈՍՅԱՆ

# Մարդու ԳԵՆԵՏԻԿԱՅԻ մեթոդներ

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Գ. Զալինյան, Ա. Կիրակոսյան

Մարդու  
գենետիկայի  
մեթոդներ

ԵՐԵՎԱՆ  
ԵՊՀ ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ  
2014

ՀՏԴ 575(07)  
ԳՄԴ 28.04 ց7  
Կ 530

*Հրապարակության է երաշխավորել  
ԵՊՀ կենսաբանության ֆակուլտետի  
գիտական խորհուրդը*

**Գրախոս՝** Կ.գ.դ., պրոֆեսոր Եպիսկոպոսյան Լ. Մ.  
**Խմբագիր՝** Կ.գ.դ., դոցենտ Հովհաննիսյան Գ. Գ.

Գ. Զալինյան, Կիրակոսյան Ա.

Կ 530 Մարդու գենետիկայի մեթոդներ/ Ա. Կիրակոսյան, Գ. Զալինյան.  
-Եր.: ԵՊՀ հրատ., 2014, 120 էջ:

Ուսումնական ձեռնարկում հակիրճ ներկայացված են առարկայական ծրագրով նախատեսված և մարդու գենետիկայում կիրառվող հիմնական մեթոդները: Ներկայացված են լաբորատոր և գործնական աշխատանքներ, տոհմաճառերի կազմման սկզբունքները, բերված են գենետիկական խնդիրներ, տրված են դրանց լուծման եղանակները:

Ուսումնական ձեռնարկը նախատեսված է բուհերում գենետիկա ուսումնասիրող ուսանողների, ավագ դպրոցի ուսուցիչների և գենետիկ մասնագետների համար:

ՀՏԴ 575(07)  
ԳՄԴ 28.04 ց7

ISBN 978-5-8084-1920-9

© ԵՊՀ հրատ., 2014

© Ա. Կիրակոսյան, Գ. Զալինյան, 2014

## Ներածություն

Մարդու գենետիկայի բնագավառում ձեռքբերումները պայմանավորված են, ինչպես գենետիկական մեթոդների կատարելագործմամբ, այնպես էլ այդ մեթոդների արդյունավետության բարձրացմամբ և նոր մեթոդների մշակմամբ:

Մարդու գենետիկական ուսումնասիրության առանձնահատկություններն են՝ ուշ սեռահասունությունը, ընտանիքում ժառանգների քիչ քանակությունը, սերունդների համար կյանքի հավասար պայմանների ստեղծման անհնարինությունը, ժառանգական հատկանիշների արտահայտման և դրանց ճիշտ գրանցման բարդությունը յուրաքանչյուր ընտանիքում, մարդու սերնդափոխության տևական ժամանակահատվածը (մարդու մեկ սերնդի լիարժեք հասունացումը տևում է միջինը 30 տարի, հետևաբար, մասնագետը իր կյանքի ընթացքում ի վիճակի չէ դիտարկել ավելի քան մեկ-երկու սերունդ), կարիոտիպում քրոմոսոմների մեծ թիվը դժվարացնում է մարդու գենետիկական վերլուծության իրականացումը, սակայն ժամանակակից ԴՆԹ մեթոդների կիրառումը զգալիորեն նվազեցնում է այդ դժվարությունը:

Բացի այդ մարդու համար բնորոշ է գենոտիպի և ֆենոտիպի պոլիմորֆիզմի լայն սպեկտր, որը զգալի չափով պայմանավորված է տարբեր մուտացիաների բազմազանությամբ և արտաքին միջավայրի պայմանների ազդեցությամբ: Բազմաթիվ հատկանիշների և հիվանդությունների դրսևորումը մեծապես կախված է շրջակա միջավայրի պայմաններից: Հարկավոր է նշել, որ միջավայրի հասկացությունը մարդու համար ավելի լայն իմաստ ունի, քան կենդանիների կամ բույսերի համար: Սննդի, կլիմայի և այլ աբիոտիկ ու բիոտիկ գործոնների հետ մեկտեղ մարդու համար միջավայր են հանդիսանում նաև սոցիալական, քաղաքական, տնտեսական գործոնները, որոնք հետազոտողի ցանկությամբ չեն փոփոխվում:

Մարդու անատոմիայի և ֆիզիոլոգիայի վերաբերյալ կան բավականին սպառիչ տվյալներ:

Որպես գենետիկական հետազոտությունների օբյեկտ՝ մարդուն ու-

ուումնասիրում են բոլոր մասնագիտությունների բժիշկները, ինչը նպաստում է տարբեր ժառանգական շեղումների բացահայտմանը:

Մարդու գենոմի ուսումնասիրությունները և մոլեկուլային գենետիկայի ձեռքբերումները նպաստել են մարդու գենետիկայի նոր ուղղությունների զարգացմանը: *Կլինիկական գենետիկական* ուսումնասիրում է մարդու գենետիկական տվյալների և նրա առողջական վիճակի կապը: *Էկոլոգիական գենետիկական* (էկոգենետիկական) ուսումնասիրում է մարդու ժառանգականության վրա էկոլոգիական գործոնների ազդեցությունը: *Գենետիկական թունաբանությունը* (թունագենետիկական) գնահատում և կանխատեսում է շրջակա միջավայրի թունանյութերի ազդեցության գենետիկական հետևանքները (առաջին հերթին մարդու համար): *Դեղաբանական գենետիկական* ուսումնասիրում է դեղամիջոցների նկատմամբ առանձին մարդկանց ռեակցիայի գենետիկորեն պայմանավորվածությունը և դեղանյութերի ազդեցությունը մարդու ժառանգական կառույցների վրա: *Սպորտային գենետիկական* ուսումնասիրում է մարդու օրգանիզմի ֆիզիկական զարգացման վրա ժառանգականության ազդեցությունը, ինչպես նաև սպորտով զբաղվող տարբեր մարդկանց օրգանիզմների ռեակցիայի տարբերությունները միևնույն սպորտաձևի և ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ: *Դատական գենետիկական* դատական բժշկության բաժիններից մեկն է, այն կապված է գենետիկական մարկերների (նիշերի) կիրառմամբ հետաքննության ապացույցների ստացման հետ: *Էթնոգենետիկական* ուսումնասիրում է ազգերի գենետիկական տարբերությունները և ծագումնաբանությունը: *Հոգեգենետիկական* ուսումնասիրում է ժառանգականության և միջավայրի փոխազդեցությունը մարդու հոգեկան առանձնահատկությունների ձևավորման վրա: Գենոմիկայի զարգացմանը զուգահեռ գենետիկայի շատ ուղղություններ հետազոտություններ են վարում գենոմի մակարդակով, օրինակ՝ դեղաբանական գենետիկայից զատ զարգացել է նաև դեղաբանական գենոմիկան:

Մարդու գենետիկայի ասպարեզում ուսումնասիրություններն իրագործվում են մի շարք մեթոդների կիրառմամբ:

**Պոպուլյացիոն-վիճակագրական մեթոդով** ուսումնասիրվում է

մարդու պոպուլյացիայի գենետիկական կառուցվածքը, գեների նորմալ և հիվանդածին ալելների հաճախականությունը:

**Տոհմաբանական մեթոդի** միջոցով տարվում է տոհմաճառերի վերլուծություն և հատկանիշի ժառանգման տիպի պարզում:

**Երկվորյակային մեթոդը** հնարավորություն է տալիս որոշել գենետիկական և միջավայրի գործոնների դերը մարդու առանձին հատկանիշների կամ հիվանդությունների զարգացման համար:

**Դերմատոգլիֆիկական մեթոդի կիրառմամբ** ուսումնասիրվում է մարդու ափերի, մատների և ոտնաթաթերի մաշկային պատկերների առանձնահատկությունները:

**Բջջագենետիկական մեթոդներով** ուսումնասիրվում են մարդու քրոմոսոմները, տարվում է գեների քարտեզավորում: Բջջագենետիկայի ձեռքբերումները կիրառվում են մարդու քրոմոսոմային հիվանդություններն ախտորոշելու համար: 20-րդ դարի 90-ական թվականներից սկսած քրոմոսոմների ուսումնասիրությունները դարձել են առավել ինֆորմատիվ (տեղեկատվական) շնորհիվ մոլեկուլային բջջագենետիկայի ներդրման:

**Կենսաքիմիական մեթոդներով** ուսումնասիրվում են գենից հատկանիշ ժառանգական ինֆորմացիայի (տեղեկատվության) իրագործման ճանապարհները:

**Մոլեկուլային-գենետիկական մեթոդների** միջոցով ուսումնասիրվում են ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի կառուցվածքն ու ֆունկցիան նորմայում և պաթոլոգիայի դեպքում:

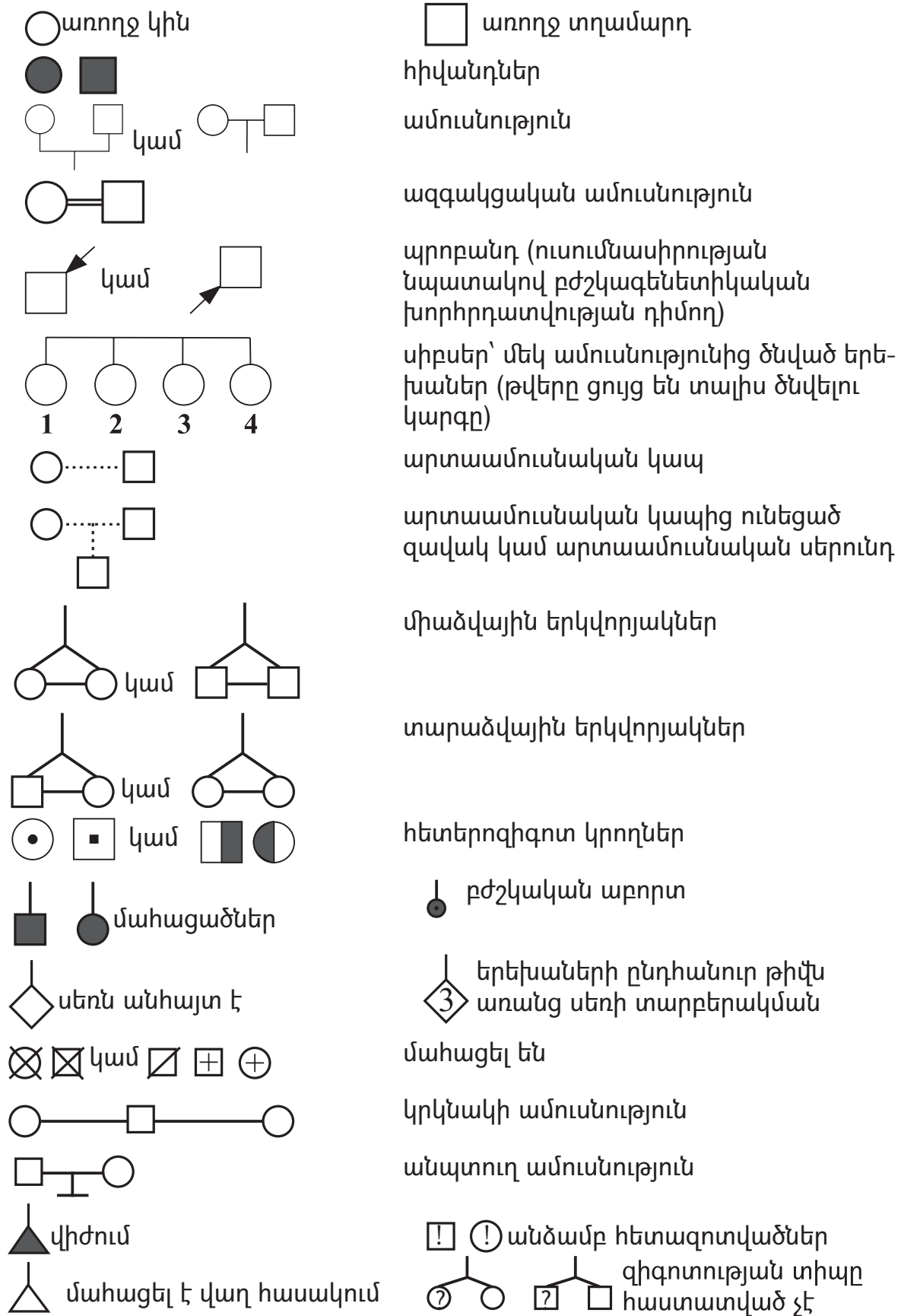
**Իմունոլոգիական մեթոդները թույլ են տալիս** ուսումնասիրել օրգանիզմի գենետիկորեն պայմանավորված իմունոլոգիական առանձնահատկությունները և դրանց տարբերությունները նորմայում և հիվանդության դեպքում:

# 1. Տոհմաբանական վերլուծություն

**Տոհմաբանական մեթոդը** առաջադրվել է անգլիացի գիտնական Ֆ. Գալտոնի կողմից 1865 թ.: Այդ մեթոդի իմաստը տոհմագրության (տոհմածառի) կազմումը և դրա հետագա վերլուծությունն է:

Տոհմաբանական մեթոդը թույլ է տալիս ի հայտ բերել հատկանիշների ժառանգական բնույթը և որոշել ժառանգման տիպը: Դրա հետ մեկտեղ մեթոդը հնարավորություն է տալիս որոշել շղթայակցված ժառանգումը և գեների փոխներգործության տեսակը, բացահայտում է, ըստ մուտանտ գենի, հետերոզիգոտ անհատներին, պարզում է ընտանիքում հիվանդ երեխայի ծնվելու հավանականությունը: Սույն մեթոդը բժշկագենետիկական խորհրդատվության հիմք է ծառայում: Բաղկացած է երկու փուլերից՝ տոհմագրության կազմումից և նրա գենետիկական վերլուծությունից: Տոհմածառն անհատի ծագմանն առնչվող տեղեկությունների գրառումն է որոշակի համակարգով:

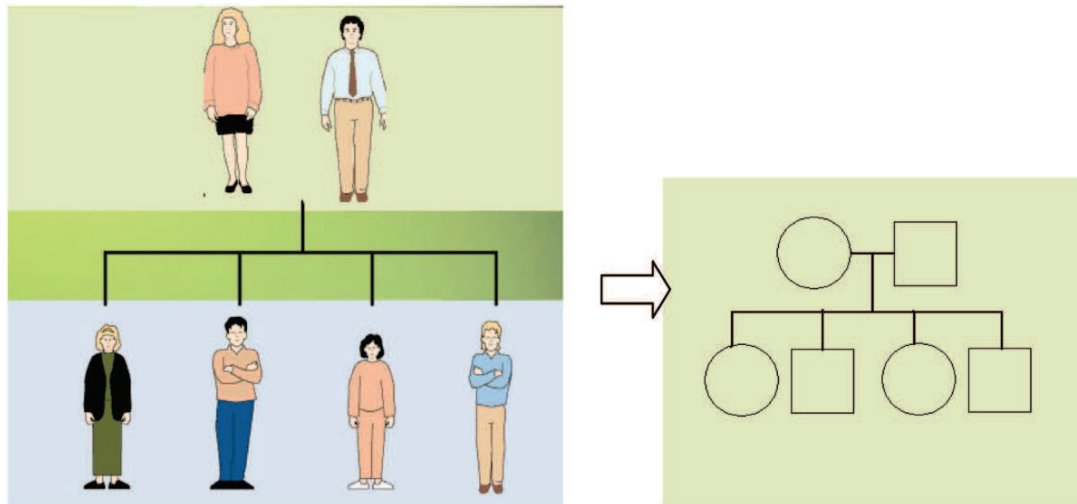
Տոհմագրություն կազմելու համար օգտագործում են տարբեր պայմանանշաններ: Նկար 1-ում բերված են տոհմածառ կազմելու համար օգտագործվող հիմնական պայմանական նշանները: Պրոբանդն անհատն է, որի համար կազմվում է տոհմածառը (որից սկսվում է տոհմածառի կազմումը տոհմաբանական վերլուծության նպատակով): Սիրսերը նույն ընտանիքում ծնված եղբայրներն ու քույրերն են: Կիսասիրսերը նույն հորից և տարբեր մայրերից ծնված կամ նույն մորից և տարբեր հայրերից ծնված երեխաներն են:



**Նկ. 1 Տոհմաճառ կազմելու համար օգտագործվող հիմնական պայմանանշանները**



Բերենք օրինակ. Նկար 2-ում ընտանիքը բաղկացած է 6 անդամներից....

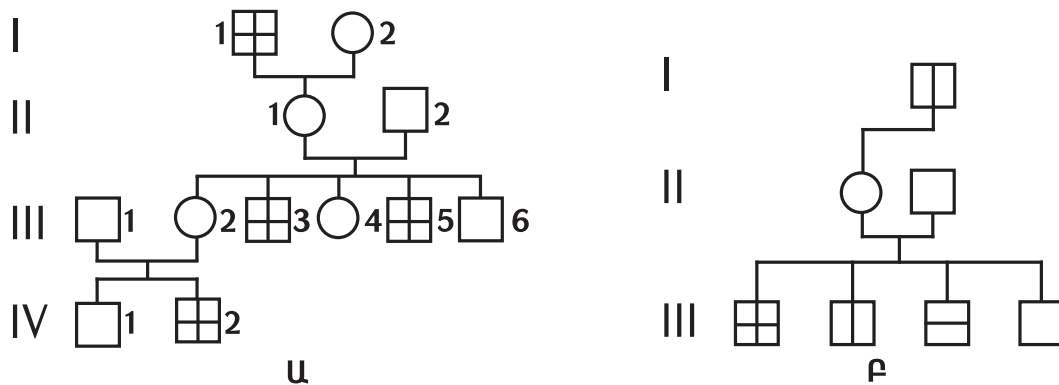


Ընտանիքի կազմը

տոհմաձառը:

**Նկ.2 Տոհմաձառի կազման օրինակ**

Երբ ընտանիքում միաժամանակ մի քանի ժառանգական արատներ են հանդիպում, վերոհիշյալ պայմանական նշանները կարելի է փոփոխել և լրացնել, օրինակ.



**Նկ. 3. Ա- Երկու արատների շղթայակցված ժառանգման դեպք**

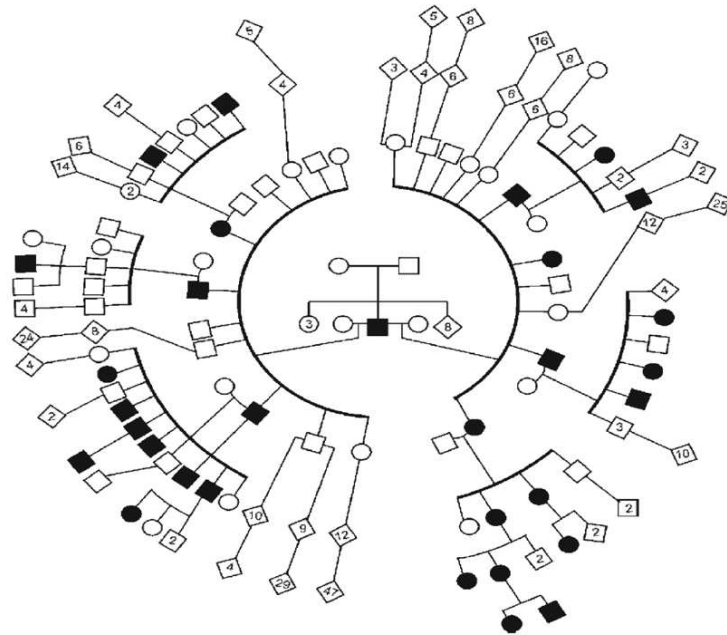
Բ- Հեմոֆիլիան և գունակուրությունը պայմանավորող գեների միջև տրամախաչման փաստի առկայություն: Ըստ կարմիր և կանաչ գույների՝ գունակուրությունը նշանակված է (—), հեմոֆիլիան՝ (|) և երկու արատների համատեղ առկայության դեպքը՝ (⊕):

Ուղղահայաց դասավորված հոռմեական թվերով նշված են սերունդ-

ները (վերից վար), իսկ հորիզոնական (ձախից աջ) արաբական թվերով համարակալվում են մեկ սերնդի հետնորդները (նկար 3):

Տոհմածառ կազմելիս պետք է պահպանել հետևյալ կանոնները.

1. Գծապատկերում յուրաքանչյուր սերունդ պետք է ներկայացվի առանձին տողի վրա: Ընդարձակ տոհմածառերը ներկայացվում են շրջանաձև (նկար 4):



**Նկ 4. Շրջանաձև տոհմածառ**

2. Սերնդակիցները զբաղեցնում են մեկ հորիզոնական կամ աղեղ, սիբսերը դասավորվում են ծննդյան թվերով՝ ձախից աջ, ամենամեծից սկսած: Տոհմածառի բոլոր անդամները դասավորվում են ըստ սերունդների՝ շարքերով, սերունդները նշվում են տոհմածառի ձախ կողմում հռոմեական թվերով վերևից ներքև:

3. Եթե ծնողի մասին տեղեկությունները տվյալ հիվանդության ժառանգմանը չեն առնչվում, կարող են և չգրանցվել:

4. Եթե ընտանիքում առկա են մի քանի իրարից անկախ ժառանգական հիվանդություններ, նպատակահարմար է ընտրել մեկը:

5. Քանի որ որոշ հիվանդություններ ի հայտ են գալիս կյանքի տարբեր ժամանակահատվածներում, նշվում է ընտանիքի անդամների տարիքը:

6. Նշվում են տոհմածառի անձամբ հետազոտված անդամները:

## ***Աուտոսոմ-դոմինանտ հատկանիշների ժառանգումը***

Աուտոսոմ-դոմինանտ ժառանգումը բնութագրվում է նրանով, որ մուտանտ գենը կապված է աուտոսոմի հետ և դրսևորվում է, ինչպես հոմոզիգոտ (AA), այնպես էլ հետերոզիգոտ (Aa) վիճակներում: Այդ պատճառով նկատելի են ժառանգման հետևյալ առանձնահատկությունները.

- արատների փոխանցում հիվանդ ծնողներից երեխաներին,
- երկու սեռն էլ հավասարաչափ ախտահարվում են,
- ընտանիքի առողջ անդամներն ունենում են առողջ սերունդ,
- հայրը և մայրը նույնությամբ մուտանտ գենը փոխանցում են աղջիկներին և տղաներին:

Հիվանդության կլինիկական դրսևորումները կարող են զգալիորեն տարբերվել՝ կախված գենի էքսպրեսիվությունից և պենետրանտությունից:

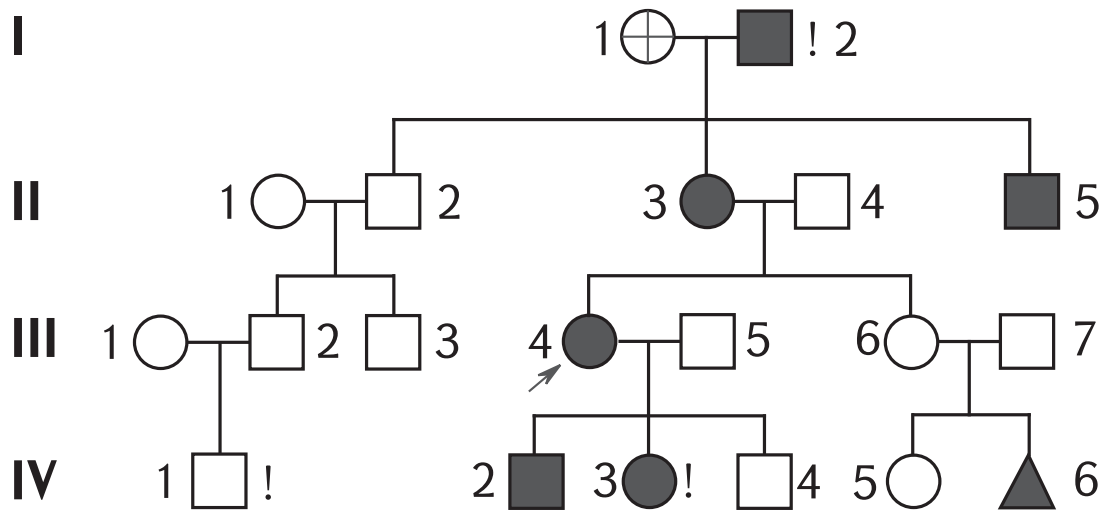
**էքսպրեսիվություն** է կոչվում գենի արտահայտվածության աստիճանը (հիվանդության ծանրությունը): Գենի բարձր էքսպրեսիվության դեպքում զարգանում է հիվանդության ծանր, հաճախ մահվան ելքով ձևը, ցածրի դեպքում՝ արտաքինապես մարդն առողջ է: **Պենետրանտության** տակ հասկանում են մուտանտ գենի դրսևորման հաճախականությունն այն կրողների մեջ: Այն որոշվում է տվյալ հիվանդությունը կամ հատկանիշը ունեցող անձանց և սույն գենը կրողների ընդհանուր թվի հարաբերակցությամբ (տոկոսներով արտահայտված): Օրինակ՝ աթերոսկլերոզի պենետրանտությունը կազմում է 40%, Մարֆանի սինդրոմինը՝ 30%, ռետինոբլաստոմայինը՝ 80% և այլն:

էքսպրեսիվությունը և պենետրանտությունը տատանվում են 0-100% սահմաններում և մեծապես կախված են շրջակա միջավայրի պայմաններից (նկար 5, նկար 6): Աուտոսոմ - դոմինանտ տիպով են ժառանգվում պոլիդակտիլիան (բազմամատություն), բլախիդակտիլիան (կարճամատություն), ախոնդրոպլազիան (թզուկություն), Մարֆանի սինդրոմը (սարդի մատներ) և այլ հիվանդություններ:

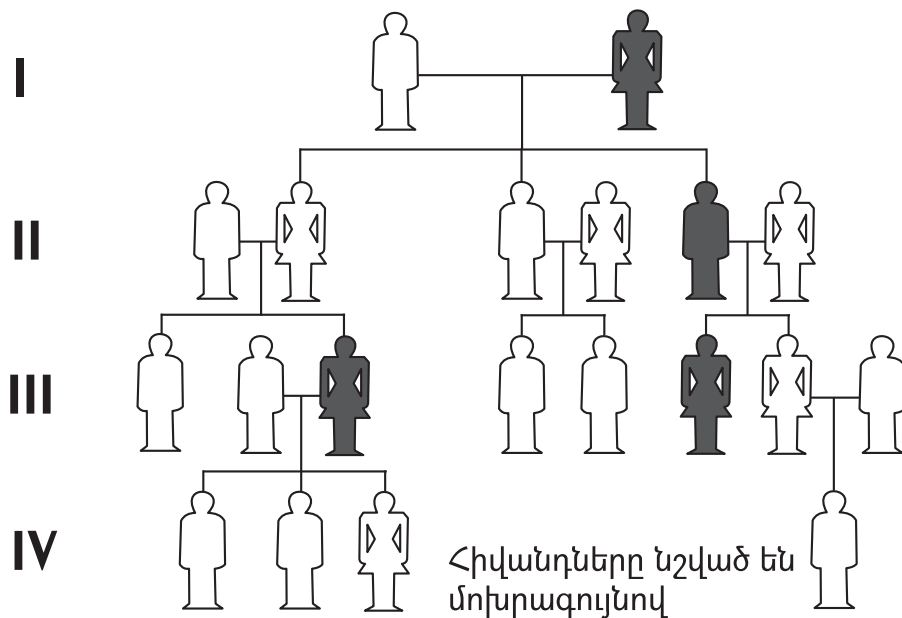
Ժառանգման դոմինանտ տիպի համաձայն, եթե ծնողներից մեկը հիվանդ է, ապա լրիվ պենետրանտության դեպքում հիվանդ երեխա

ծնվելու հավանականությունը 50% է: Երկու ծնողների հետերոզիգոտության դեպքում ( $Aa \times Aa$ ) հիվանդ երեխայի ծնվելու հավանականությունը կազմում է 75%: Աուտոսոմ դոմինանտ հիվանդությունների մեծ մասը հոմոզիգոտ ձևի մոտ ավելի ծանր են ընթանում, քան հետերոզիգոտների մոտ: Սակայն պրակտիկայում հաճախակի են այն դեպքերը, երբ դոմինանտ գեն կրողները ֆենոտիպորեն առողջ են մնում: Արդյունքում փոխվում է ժառանգման ձևը և երևան են գալիս սերունդների բացթողումներ:

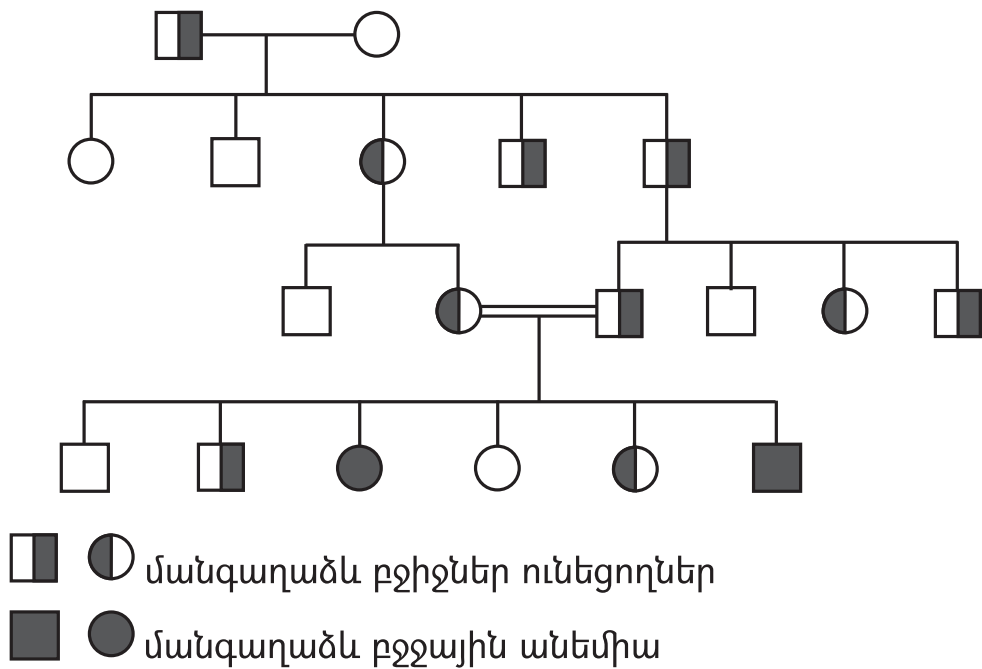
Առանց ֆենոտիպորեն արտահայտման դոմինանտ գենի կրելը կարելի է վերագրել ծնողներից որևէ մեկին, եթե նրա ժառանգների մեջ կան այդ նույն ձևի դոմինանտ արատներով հիվանդներ: Եթե առողջ ծնողները ունենում են հիվանդ երեխա և տոհմածառում կան այդ հիվանդության այլ դեպքեր, ապա ճիշտ կլինի ենթադրել, որ ծնողներից մեկի մոտ գոյություն ունի արատավոր գեն, որը չի դրսևորվել, բայց փոխանցվել է ժառանգին: Դոմինանտ գենը կարող է ունենալ էքսպրեսիվության տարբեր աստիճան, ինչը դժվարացնում է ժառանգման աուտոսոմ դոմինանտ տիպի հաստատումը: Դա կարելի է քննարկել Մարֆանի սինդրոմի (համախտանիշի) օրինակով: Կան այդ հիվանդության ծանր ձևեր՝ ոսկրային համակարգի դասական ախտահարումով (սկոլիոզ կամ կիֆոզ, կրծքավանդակի դեֆորմացում, բարձր հասակ), տեսողության (բյուրեղիկի երկկողմանի խախտում) և սիրտ-անոթային համակարգի (աորտայի լայնացում) արատներով: Նկատվում են նաև Մարֆանի սինդրոմի սղված ձևեր, որոնք չեն ախտորոշվում (մարմնի աստենիկ կառուցվածք, արախնոդակտիլիա, ոչ մեծ միոպիա): Հիվանդության թույլ արտահայտված կլինիկական ձևերը կարող են չնկատվել, այդ դեպքում տոհմածառը նույնպես կորցնում է իր դասական ձևը, տեղի է ունենում սերունդների բացթողում: Այդ պատճառով կարևոր է ընտանիքի բոլոր անդամների զննումը:



**Նկ. 5 Բրախիդակտիլիայի ժառանգման տոհմածառ**  
(յուրաքանչյուր սերունդ նշվում է մեկ տողով՝ I, II, III, IV)



**Նկ. 6 Ոչ լրիվ պենետրանտությամբ աուտոսոմային դոմինանտ ժառանգման գծապատկեր**



**Նկ. 7 Ընտանիքի տոհմաբանական վերլուծությունը՝ ըստ մանգաղաձև բջջային անեմիայի (աուտոսոմային ոչ լրիվ դոմինանտ ժառանգում)**

### ***Աուտոսոմային ռեցեսիվ հապկանիչների ժառանգումը***

Ժառանգման աուտոսոմային ռեցեսիվ տեսակի դեպքում մուտանտ գենն արտահայտվում է միայն հոմոզիգոտ վիճակում: Այդ պատճառով հետերոզիգոտ վիճակում նա կարող է գոյություն ունենալ մի շարք սերունդներում՝ ֆենոտիպորեն չարտահայտվելով:

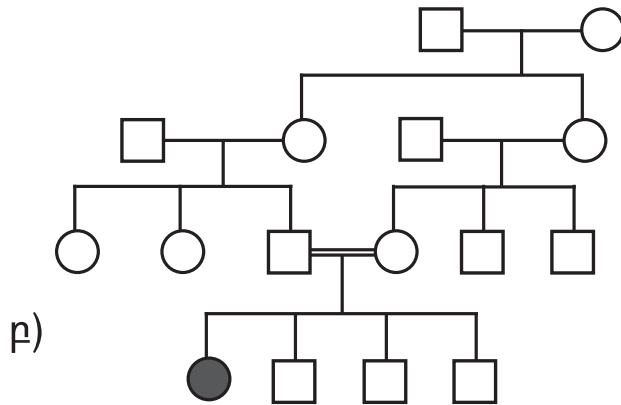
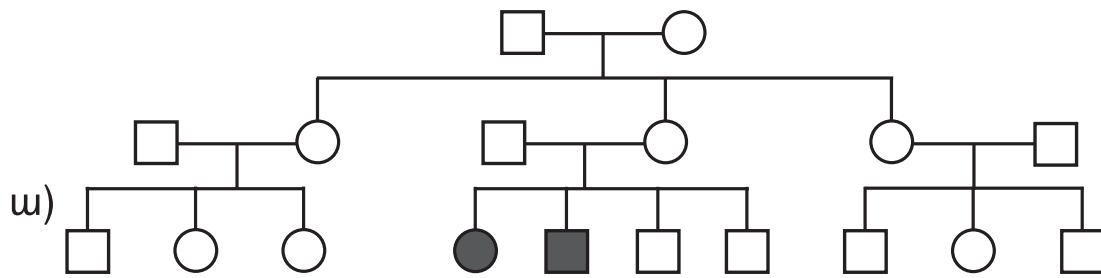
Ժառանգման տվյալ տիպի դեպքում հիվանդությունը սերնդափոխությունում հազվադեպ է և ոչ բոլոր սերունդներում է հանդիպում: Տղաների ու աղջիկների մոտ հիվանդանալու հավանականությունը հավասար է: Հատկանիշը կարող է դրսևորվել առողջ, բայց մուտանտ գենի հետերոզիգոտ կրողներ հանդիսացող ծնողների սերունդների մոտ: Հնարավոր են նման ամուսնությունների մի քանի տարբերակներ.

- $aa$  մայր  $\times$   $aa$  հայր՝ այդպիսի ծնողների բոլոր երեխաները հիվանդ կլինեն ( $aa$ ),
- $Aa$  մայր  $\times$   $aa$  հայր՝ երեխաների 50%-ը կլինեն հիվանդ ( $aa$  գենոտիպ), իսկ 50%՝ ֆենոտիպորեն առողջ ( $Aa$  գենոտիպով), բայց արատավոր գենի հետերոզիգոտային կրողներ,

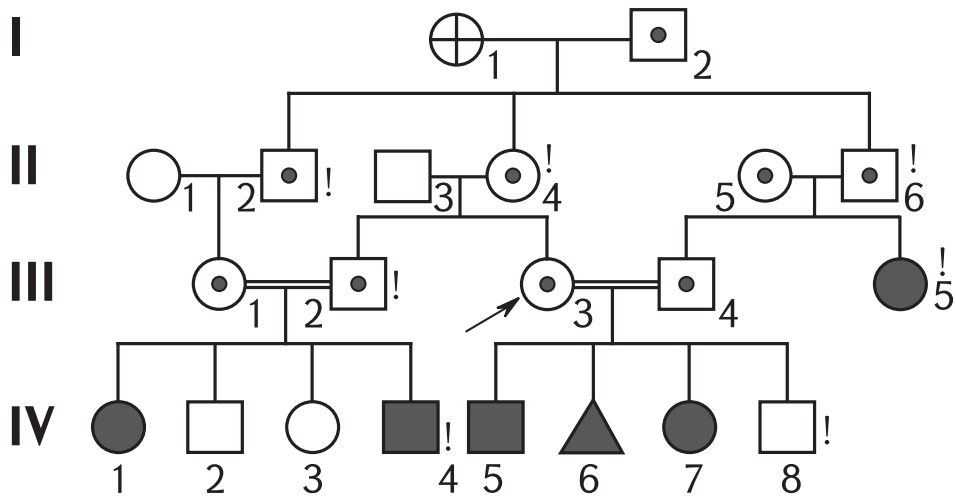
- Aa մայր x Aa հայր՝ երեխաների 25 % կլինեն հիվանդ (aa գենոտիպ), 75 %-ը՝ ֆենոտիպորեն առողջ (AA և Aa գենոտիպեր), բայց նրանց 50%-ը մուտանտ գենի կրողներ կլինեն (Aa գենոտիպ): Եթե հատկանիշը կրում է ծնողներից միայն մեկը, ապա այն երեխաների մի մասի մոտ կարող է ընդհանրապես չդրսևորվել (նկ. 8 ա, բ, նկ.9):

Հայտնի է, որ ժառանգական աուտոսոմ-ռեցեսիվ հիվանդությունների հանդիպման հավանականությունն ուղղակի կապվածության մեջ է գտնվում բնակչության մեջ մուտանտ գենի տարածվածությունից: Այդպիսի հիվանդությունների հաճախականությունը հազվադեպ մեծանում է մեկուսացված բնակախմբերում և արյունակից հարազատների միջև ամուսնությունների մեծ տոկոս ունեցող բնակչության մոտ: Այդպիսի ամուսնությունները բացասական են ազդում սերունդների վրա, դրա մասին է վկայում այն փաստը, որ ազգակցական ամուսնություններից ծնված երեխաների մտավոր հետամնացության հաճախականությունը չորս անգամ ավելի բարձր է, քան ոչ ազգակցական ամուսնություններից ծնված երեխաների մոտ:

Ժառանգական աուտոսոմ-ռեցեսիվ տիպի դեպքում (ինչպես նաև աուտոսոմ-դոմինանտի դեպքում) հնարավոր են հատկանիշի էքսպրեսիվության և պենետրանտության տարբեր աստիճաններ: Աուտոսոմ-ռեցեսիվ ժառանգման տիպով հիվանդություններից են նյութափոխանակության հիվանդությունների շատ տեսակներ՝ ֆենիլկետոնուրիան, գալակտոզեմիան, ալբինիզմը, մուկովիսցիդոզը և այլն: Հաստատված է, որ ռեցեսիվ հիվանդություններն ավելի հաճախ ախտորոշվում են մանկական հասակում:



**Նկ. 8 Ժառանգման աուտոսոմ-ռեցեսիվ տիպ**



**Նկ. 9 Ալբինիզմի ժառանգման տոհմածառ**

### ***Սեռի հետ շղթայակցված ժառանգումը***

Մարդու սեռի հետ շղթայակցված հիվանդությունների ժառանգման դեպքում մուտանտ գենը գտնվում է X կամ Y քրոմոսոմում: Հայտնի է, որ կանայք ունեն երկու X սեռական քրոմոսոմներ, իսկ տղամարդիկ՝ մեկ X և մեկ Y սեռական քրոմոսոմ:



Կանանց մոտ մուտանտ գենը կարող է գտնվել երկու կամ միայն մեկ X-քրոմոսոմում, առաջին դեպքում, ըստ այդ գենի, օրգանիզմը հոմոզիգոտ է, երկրորդ դեպքում՝ հետերոզիգոտ: Տղամարդիկ լինելով հեմիզիգոտ՝ X-քրոմոսոմի առումով, X-քրոմոսոմը փոխանցում են միայն աղջիկներին: Տղամարդկանց X-քրոմոսոմում տեղայնացած ցանկացած գեն, լինի դա դոմինանտ կամ ռեցեսիվ, պարտադիր պետք է արտահայտվի: Դա X-ի հետ շղթայակցված ժառանգման գլխավոր առանձնահատկությունն է:

X-քրոմոսոմին շղթայակցված ռեցեսիվ ժառանգման համար բնորոշ են հետևյալ առանձնահատկությունները՝

- Հիվանդությունը ավելի հաճախ արտահայտվում է տղամարդկանց մոտ:

- Առողջ ծնողները կարող են հիվանդ երեխա ունենալ (եթե մայրը, ըստ մուտանտ գենի, հետերոզիգոտ է):

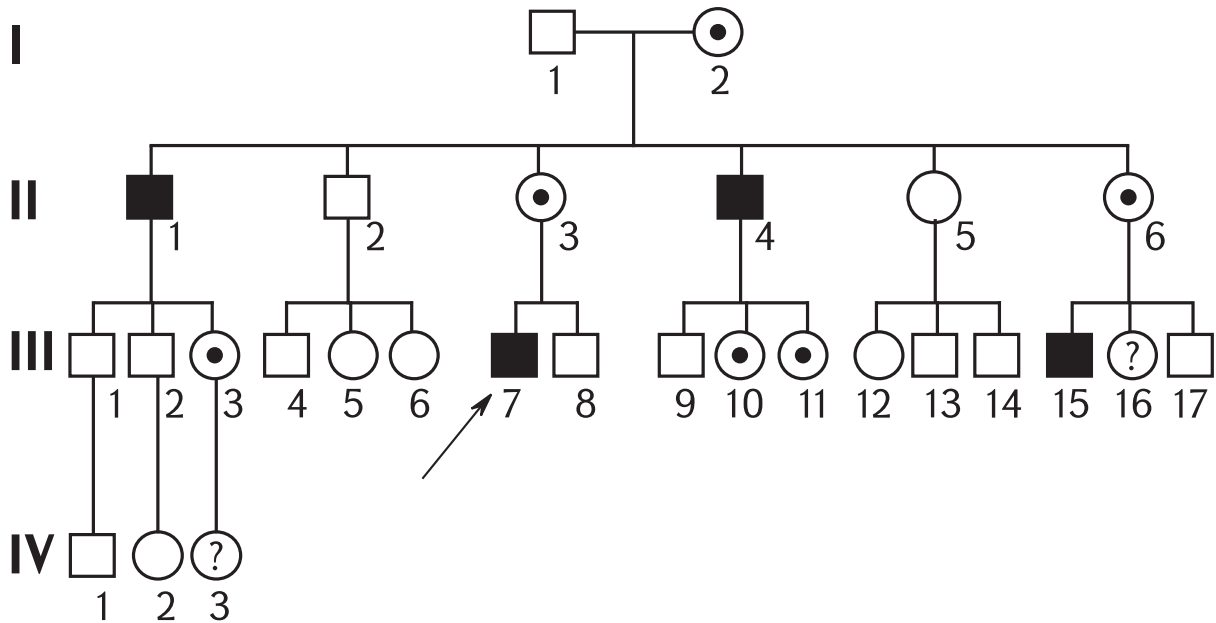
- Հիվանդ տղամարդիկ չեն փոխանցում հիվանդությունը իրենց տղաներին, բայց նրանց դուստրերը հանդիսանում են հիվանդության հետերոզիգոտ կրողներ:

- Հիվանդ աղջիկներ կարող են ծնվել միայն այն ընտանիքներում, որտեղ հայրը հիվանդ է, իսկ մայրը, ըստ մուտանտ գենի, հետերոզիգոտ է:

Քննարկենք մի քանի օրինակներ, երբ X քրոմոսոմում տեղայնացված է ռեցեսիվ գեն: Եթե ամուսնանում են առողջ կինը և հիվանդ տղամարդը, ապա այդ ընտանիքում բոլոր երեխաները առողջ կլինեն, իսկ աղջիկները հորից կստանան մեկ X-քրոմոսոմ՝ մուտանտ գենով և կլինեն հետերոզիգոտ կրողներ, քանի որ նրանք մորից կստանան երկրորդ նորմալ X-քրոմոսոմը: Այն դեպքում, երբ ամուսնանում են առողջ տղամարդը և հիվանդության գեն կրող կինը, ապա հիվանդ տղայի ծնվելու հավանականությունը կկազմի բոլոր տղաների 50%-ը և բոլոր երեխաների՝ 25%-ը: Հիվանդ աղջիկների ծնվելու հավանականությունը շատ ցածր է և հնարավոր է միայն, եթե հայրը հիվանդ է, իսկ մայրը, ըստ մուտանտ գենի, հետերոզիգոտ է: Այդպիսի ընտանիքներում տղաների կեսը կլինի հիվանդ: Աղջիկների կեսը ևս հիվանդ կլինեն, իսկ մյուս կեսը

սը՝ արատավոր գենի կրողներ:

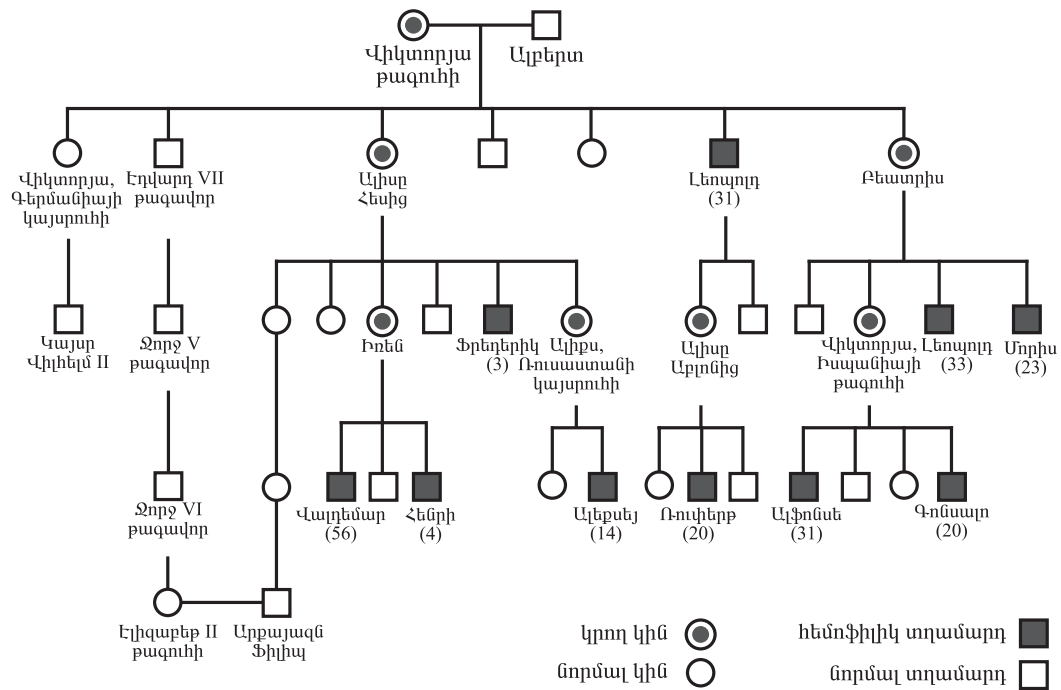
Ռեցեսիվ և սեռի հետ շղթայակցված ժառանգման դասական օրինակ կարող է ծառայել հեմոֆիլիան: Այս հիվանդները տառապում են արյան անմակարդելիությամբ: Դրա պատճառը արյան մեջ մակարդման գործոնների անբավարար քանակն է: Նկար 10-ում պատկերված է հեմոֆիլիայով հիվանդ ընտանիքի տոհմաձառը: Տոհմաձառի վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ հիվանդ են միայն տղաները (II-1, 4, III 7, 15):



**Նկ. 10 X- շղթայակցված ռեցեսիվ ժառանգման տոհմաձառ (հեմոֆիլիա)**

Այստեղից կարելի է ենթադրել, որ հեմոֆիլիայի գենը շղթայակցված է սեռի հետ:

Հիվանդ երեխաներն ավելի հաճախ ծնվում են առողջ ծնողներից, հետևաբար հիվանդության գենը ռեցեսիվ է:

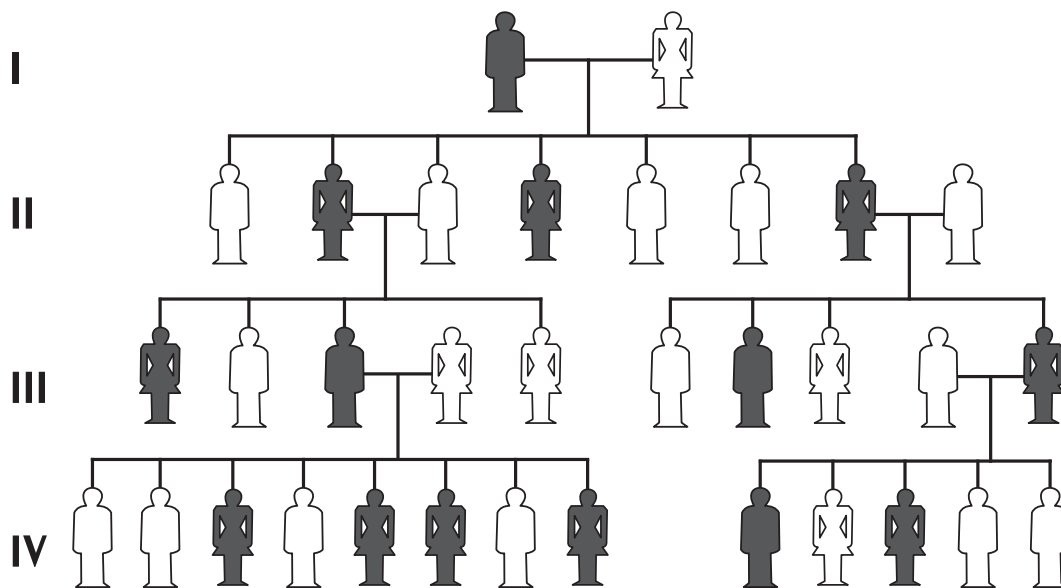


**Նկ. 11 Եվրոպայում թագավորած ընտանիքների տոհմաձառը, լուսաբանված է հեմոֆիլիայի ժառանգումը (հատկանիշը ռեցեսիվ է, X քրոմոսոմին շղթայակցված)**

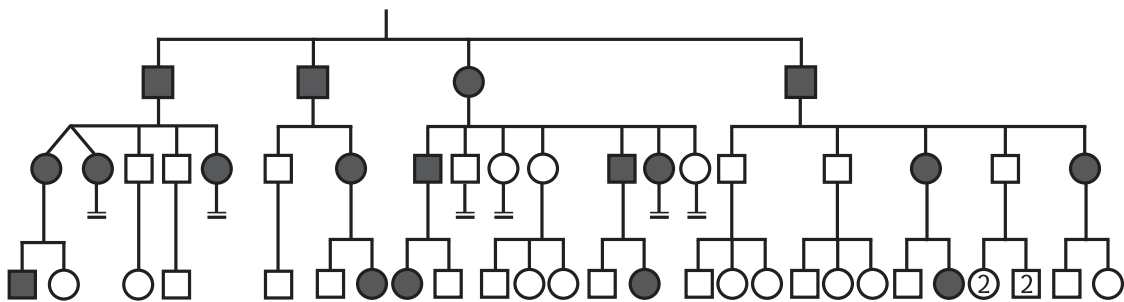
Հայտնի է, որ հեմոֆիլիան լայնորեն տարածված է Եվրոպայի արքայական ընտանիքներում: Անգլիայում Վիկտորյա թագուհին հեմոֆիլիայի գենի կրող էր: Նրա որդին ծնվեց հեմոֆիլիայով հիվանդ: Իր աղջիկների և թոռների միջոցով Վիկտորյա թագուհին հեմոֆիլիայի գենը փոխանցեց սերունդներին (նկ.11):

**X քրոմոսոմում դոմինանտ գենի տեղայնացման դեպքում** ժառանգման տեսակը կոչվում է X-շղթայակցված դոմինանտ: Նրան բնորոշ են հետևյալ հատկանիշները.

- դրսևորվում է և՛ իգական, և՛ արական սեռի մոտ,
- հիվանդությունն առկա է յուրաքանչյուր սերնդում,
- եթե հայրը հիվանդ է, ապա նրա բոլոր դուստրերը կլինեն հիվանդ, իսկ բոլոր որդիներն առողջ (կրիս-կրոս ժառանգում) (նկ.12-13),



Նկ. 12 Սեռին շղթայակցված ժառանգման պատկեր



Նկ. 13 Հիպոֆոսֆատիկ ռախիտով ընտանիքի տոհմաբանությունը (X-շղթայակցված ժառանգման տիպ)

• եթե մայրը հիվանդ է, ապա հիվանդ երեխայի ծնվելու հավանականությունն, անկախ սեռից, կկազմի 50 %,

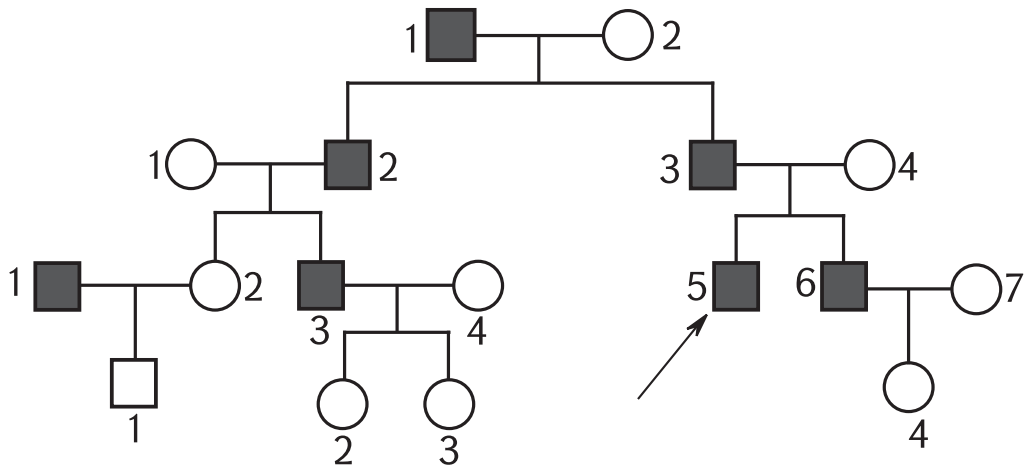
• երեխաները հիվանդ կլինեն միայն այն դեպքում, եթե հիվանդ է ծնողներից մեկը,

• առողջ ծնողները կունենան միայն առողջ երեխաներ:

X-քրոմոսոմին շղթայակցված դոմինանտ տիպով ժառանգվում են ֆոսֆատեմիան (ֆոսֆորի պակասությունը արյան մեջ), ատամների էմալի շագանակագույն գունավորումը և այլն:

**Y քրոմոսոմին շղթայակցված ժառանգման դեպքում** հատկանիշը հանդիպում է միայն արական սեռի ներկայացուցիչների մոտ: Հատկանիշը փոխանցվում է արական գծով՝ բոլոր տղաներին (լրիվ պենետ-

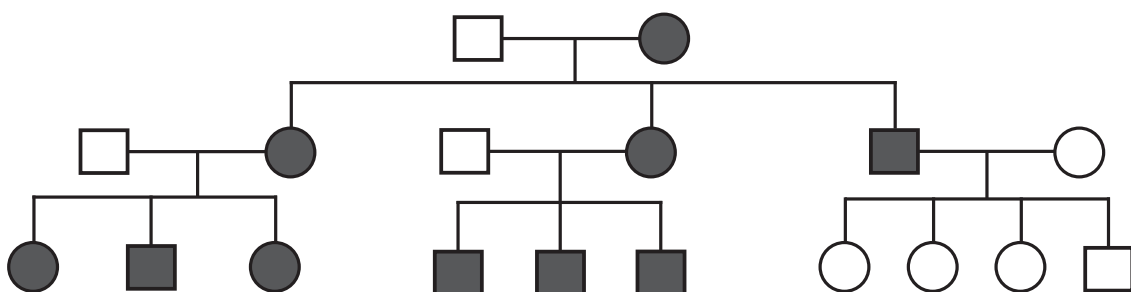
րատության դեպքում), այն կոչվում է ժառանգման հոլանդրիկ տեսակ (հոլանդրիկ ժառանգում) (նկար 14, ա): Y-քրոմոսոմի հետ տղամարդիկ ժառանգում են այնպիսի հատկանիշներ, ինչպիսիք են՝ հիպերտրիխոզը (ականջների խեցու եզրերին մազերի առկայությունը), ոտքերի մատների միջև թաղանթների առկայությունը, ատամների ինտենսիվ աճը և այլն:



Նկ.14 ա. Y քրոմոսոմին շղթայակցված ժառանգման տոհմածառ

### ***Ֆիտոպլազմային ժառանգումը***

Հատկանիշը (հիվանդությունը) երկու սեռերի մոտ հանդիպում է միևնույն հաճախականությամբ, հատկանիշը փոխանցվում է մորից: Հիվանդ մայրը փոխանցում է հատկանիշը կամ ամբողջ սերնդին, կամ միայն մի մասին: (Օրինակ նկ.14բ - ձևերից մեկը՝ ողնաշարի ոսկրերի ելուստների չսերտացումը):



Նկ. 14 բ. Ֆիտոպլազմային ժառանգման գծապատկեր

## **1.1. Մոլեկուլային-գենետիկական մեթոդը տոհմաբանության մեջ**

ԴՆԹ-ն սերնդեսերունդ ժառանգվում է ծնողներից երեխաներին, հետևաբար մարդկանց ԴՆԹ-ի նմանություններն ու տարբերությունները կվկայեն նրանց ազգակցության աստիճանի մասին: Տոհմաբանական ԴՆԹ ուսումնասիրություններն ընդգրկում են միտոքոնդրիումային ԴՆԹ-ի և Y քրոմոսոմի վերլուծությունը (վերջիններս մեյոզում չեն վերախմբավորվում): Միտոքոնդրիումային ԴՆԹ-ի ողջ գենետիկական տեղեկատվությունը փոխանցվում է մայրական գծով, իսկ Y քրոմոսոմինը՝ հայրական գծով: Միտոքոնդրիումների և Y քրոմոսոմի ԴՆԹ-ի տարբեր հատվածներում ընթացող մուտացիաներն ունեն տարբեր արագություններ: Y քրոմոսոմը կազմված է 50 միլիոն նուկլեոտիդներից և ընդամենը 27 գենից, Y քրոմոսոմի ԴՆԹ-ի մնացած մասը կազմում են նուկլեոտիդների չկոդավորող կրկնությունները: Օրինակ՝ 16 անգամ կրկնվում է նուկլեոտիդների ԹԱԳԱ քառյակը (թիմին-ադենին-գուանին-ադենին) կամ 11 անգամ՝ ԹԱԹ եռյակը (թիմին-ադենին-թիմին): Այս կրկնությունները կարող են ծառայել որպես գենետիկական մարկերներ (նշագրեր):

Տոհմաբանական ուսումնասիրությունների համար ընտրվել են ԴՆԹ-ի որոշակի տեղամասեր՝ SNP (single nucleotide polymorphism – ԴՆԹ-ում եզակի նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմ) և STRP (short tandem repeat polymorphism – 2-5 նուկլեոտիդային հիմքերի կրկնություններ): Այսպես՝ ԱԱԳՅՅԹԱ և ԱԱԳՅԹԹԱ SNP տեղամասերը տարբերվում են մեկ նուկլեոտիդով՝ Յ→Թ (նկար 15 ա), սա SNP-ի օրինակ է, վերջիններս դիտվում են հազվադեպ՝ 1 սերնդում  $2,5 \cdot 10^{-8}$  հաճախականությամբ (40 000 000 սերնդում 1 դեպք նույն կետում): STRP-մուտացիաներն ավելի հաճախ են ընթանում՝ 1 սերնդում  $2,5 \cdot 10^{-3}$  հաճախականությամբ (400 սերնդում 1 դեպք նույն կետում) (նկար 15 բ): Օրինակ՝ DYS 391 (DNA Y-chromosome Segment №391) կենսաբանական մարկերը կարող է կազմված լինել ԹՅԹԱ հաջորդականության 7-14 կրկնություններից, ներկայացված է մուտացիայի տարբերակ.

### DYS 391 մարկեր

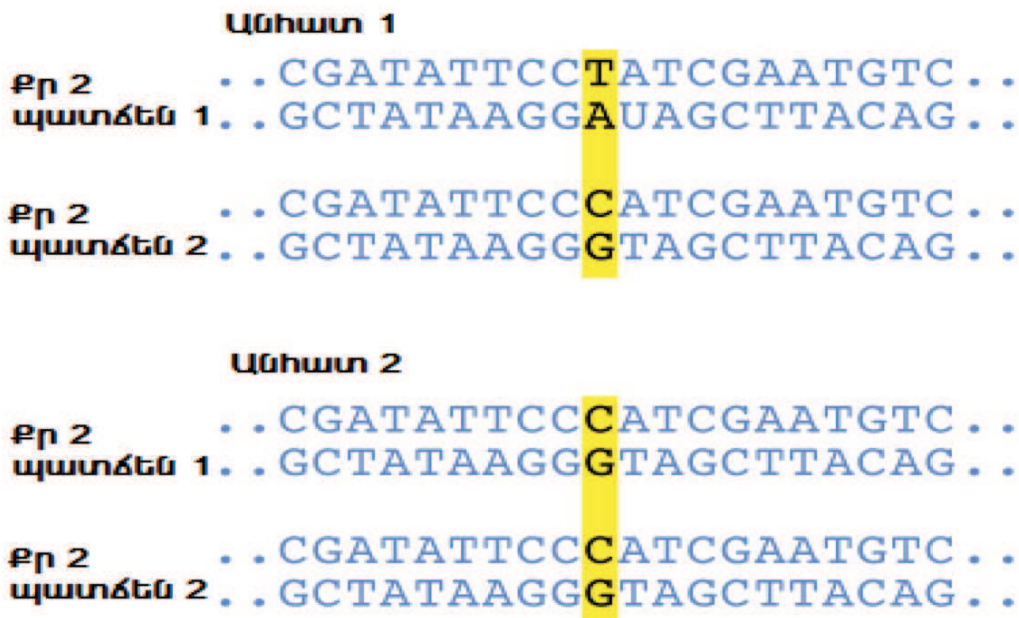
ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ -12 կրկնություն, գրառվում է՝ **DYS391=12:**

### DYS 391 մարկեր

ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ ԹՅԹԱ -13 կրկնություն, գրառվում է՝ **DYS391=13:**

Այս մուտացիան (մեկ կրկնության ավելացումը կամ պակասումը) ընթանում է 15 սերունդը մեկ անգամ:

#### Single nucleotide polymorphism (SNP)



#### Նկ. 15 ա. Եզակի նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմ

Տոհմաբանական վերլուծության համար միաժամանակ օգտագործում են Y քրոմոսոմում առկա STR-ի 12, 25 կամ 50 մարկերների խումբը, ընդ որում, որքան մեծ է մարկերների թիվը, այնքան ճշգրիտ է ստացվում արդյունքը: Մեկ քրոմոսոմում շղթայակցված ավելների ամբողջությունը կոչվում է **հապլոտիպ** (STR-ի 12, 25 կամ 50 մարկերների խումբը): Պոպուլյացիայում առավել հաճախ հանդիպող հապլոտիպը կոչվում է **մոդալ հապլոտիպ**: Գենոֆոնդում կուտակված մուտացիաների վերլու-

### Short tandem repeat polymorphism (STRP)

Անհատ 3 կրկնվող տեղամաս

Քր 2 ..CGATATTCC CAGCAGCAGATCGAATGTC..  
 պատճեն 1 ..GCTATAAGGCAGCAGCAGTAGCTTACAG..

Քր 2 ..CGATATTCC CAGCAGCAGCAGCAGATCGAATGTC..  
 պատճեն 2 ..GCTATAAGGCAGCAGCAGCAGCAGTAGCTTACAG..

Անհատ 4

Քր 2 ..CGATATTCC CAGCAGCAGCAGCAGATCGAATGTC..  
 պատճեն 1 ..GCTATAAGGCAGCAGCAGCAGCAGTAGCTTACAG..

Քր 2 ..CGATATTCC CAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGATCGAATGTC..  
 պատճեն 2 ..GCTATAAGGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGTAGCTTACAG..

### Նկ. 15 բ. Կարճ նուկլեոտիդային կրկնությունների պոլիմորֆիզմ

ծությունը թույլ է տալիս վերականգնել պոպուլյացիայի գենետիկական պատմությունը՝ գնահատել պոպուլյացիայի հասակը, միգրացիայի ճանապարհները կամ մեկուսացված խմբերի բաժանվելը: Նման հապլոտիպերի խումբը կոչվում է **հապլոխումբ**: Հապլոխումբը էվոլյուցիայի «ժամը ցույց տվող սլաքն է», իսկ հապլոտիպը՝ «րոպեններ» ցույց տվողը:

Այսօր պատմության մեջ հայտնի շատ ընտանիքների մասին տեղեկությունները ճշտվում են ԴՆԹ-մարկերների օգնությամբ: Ավելին, մոլեկուլային տոհմաբանության տվյալների բանկում յուրաքանչյուրը կարող է մուտքագրել իր հապլոտիպի մասին տեղեկությունները և համեմատել այն բազայում առկա այլ տվյալների հետ: Sorenson Molecular Genealogy Foundation հապլոտիպերի և տոհմաբանական տվյալների բազան հնարավորություն է ընձեռում պարզել բազայում առկա ավելի քան 50 000 հապլոտիպերից ըստ տվյալների ամենամոտ հապլոտիպեր ունեցող մարդկանց ազգանուններով և կառուցել տոհմաձառը:

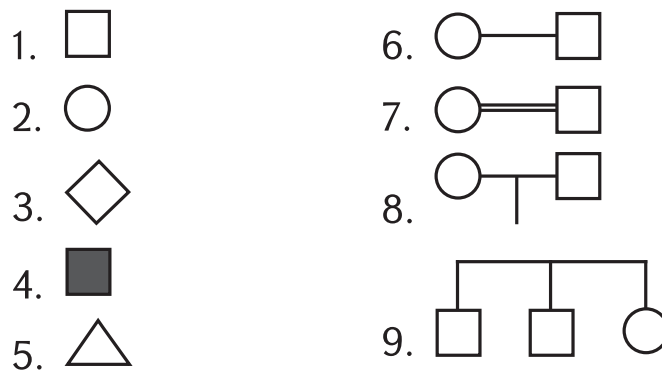


## 1.2. Գործնական աշխատանք

1. Սովորողներին առաջարկվում է կազմել սեփական տոհմաճառը:

2. Տոհմաբանական վերլուծության առաջադրանքներ

1. Նկար 16-ում ներկայացված են մարդու տոհմաճառում օգտագործվող պայմանական նշաններ: Որոշել, թե ի՞նչ պայմանանշաններին են համապատասխանում 1-9 թվերը:



Նկ.16 Պայմանանշաններ

ա) կին, բ) հետազոտվող հատկանիշը կրող, գ) տղամարդ, դ) սեռն անհայտ է, ե) մահացել է վաղ հասակում, զ) երեխաներ, է) ամուսնություն, ը) ծնողներ, թ) ազգակցական ամուսնություն:

2. Փոքր սեղանատամների բացակայությունը ժառանգվում է որպես դոմինանտ աուտոսոմային հատկանիշ: Որոշել ընտանիքում այդ հատկանիշով երեխայի ծնվելու հավանականությունը, եթե ծնողներից մեկը չունի այդ արատը, իսկ մյուսը հետերոզիգոտ է՝ ըստ այդ գենի: Կազմել տոհմաճառը:

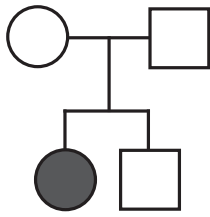
3. ա) Առողջ ծնողներն ունեցել են ֆենիլկետոնուրիայով հիվանդ երեխա: Որոշել ծնողների գենոտիպերը:

բ) Գտնել ֆենիլկետոնուրիայով հիվանդ երեխայի ծնվելու հավանականությունն ընտանիքում, որտեղ ծնողներից մեկն առողջ է, իսկ մյուսն ունի վերոհիշյալ ախտորոշումը: Կազմել տոհմաճառը:

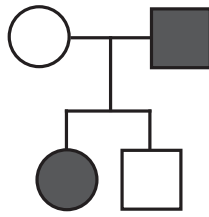
4. Ժառանգման յուրաքանչյուր տիպի համար աջ սյունակից ընտրել բնութագրերը.

- |                                                       |                                                                    |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1. <b>աուտոսոմ-դոմինանտ ժառանգում</b>                 | ա) տարբեր սեռերի մոտ հանդիպում է անհավասար հաճախականությամբ        |
| 2. <b>աուտոսոմ-ռեցեսիվ ժառանգում</b>                  | բ) ալելը դրսևորվում է միայն հոմոզիգոտների մոտ                      |
| 3. <b>X-քրոմոսոմին շղթայակցված ռեցեսիվ ժառանգում</b>  | գ) տարբեր սեռերի մոտ հավասար հավանականությամբ է հանդիպում          |
| 4. <b>X-քրոմոսոմին շղթայակցված դոմինանտ ժառանգում</b> | դ) հատկանիշը հորից անցնում է միայն որդուն                          |
| 5. <b>Y-քրոմոսոմին շղթայակցված ժառանգում</b>          | ե) տղամարդու մոտ հատկանիշը դրսևորվում է, միայն հոմոզիգոտ վիճակում  |
|                                                       | զ) դալտոնիզմ                                                       |
|                                                       | է) երկնագույն աչքեր                                                |
|                                                       | ը) կարճամատություն (բրախիդակտիլիա)                                 |
|                                                       | թ) արյան նորմալ մակարդեղիություն                                   |
|                                                       | ժ) արական սեռի առանձնահատկությունները պայմանավորող գեներ           |
|                                                       | ի) ալբինիզմ                                                        |
|                                                       | լ) կարճահասակություն (ախոնդրոպլազիա)                               |
|                                                       | խ) հաբսբուրգյան շրթունք                                            |
|                                                       | ծ) հիվանդ ծնողներից փոխանցվում է երեխաներին                        |
|                                                       | կ) ընտանիքի առողջ անդամներն ունենում են առողջ սերունդ              |
|                                                       | հ) ♀ <sup>Aa</sup> × ♂ <sup>Aa</sup> երեխաների 25%-ը կլինեն հիվանդ |
|                                                       | ձ) հիվանդությունն ավելի հաճախ հանդիպում է արական սեռի մոտ          |
|                                                       | ղ) առողջ ծնողներից կարող են ծնվել հիվանդ երեխաներ                  |

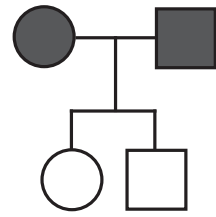
5. Որոշել աուտոսոմային հատկանիշի ժառանգման բնույթը (դոմինանտ թե ռեցեսիվ, նկար 17-19) և գրել տոհմի բոլոր անդամների գենոտիպերը:



Նկ. 17

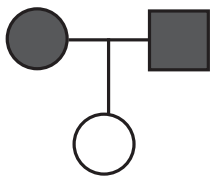


Նկ. 18

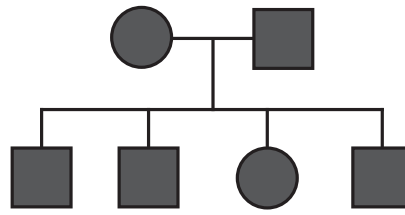


Նկ. 19

6. Նկ. 20-ում ժառանգվող հատկանիշը դոմինանտ է, թե ռեցեսիվ: Պարզել գենոտիպերը:

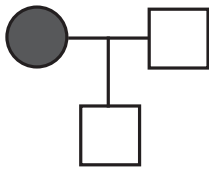


Նկ. 20

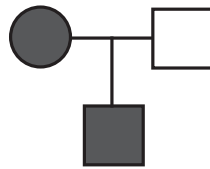


Նկ. 21

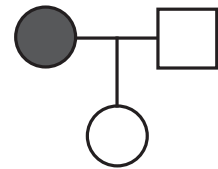
7. Հնարավոր եք համարում արդյոք, որ նկ.21-ում ներկայացված ժառանգվող հատկանիշը ռեցեսիվ է: Պարզել գենոտիպերը:



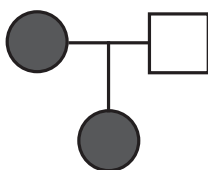
Նկ. 22



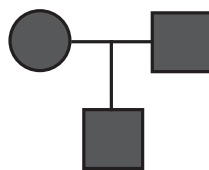
Նկ. 23



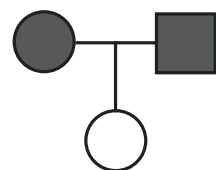
Նկ. 24



Նկ. 25

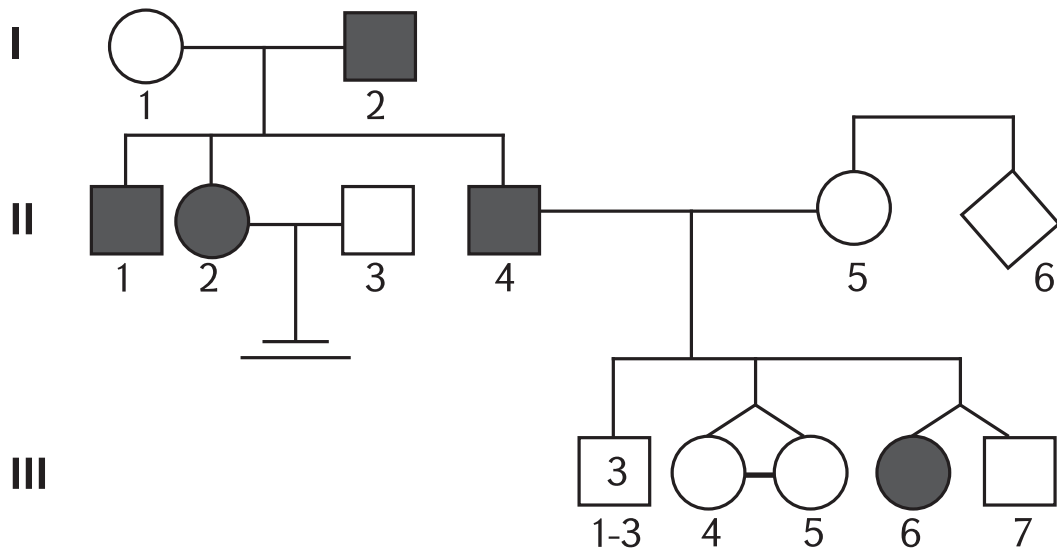


Նկ. 26



Նկ. 27

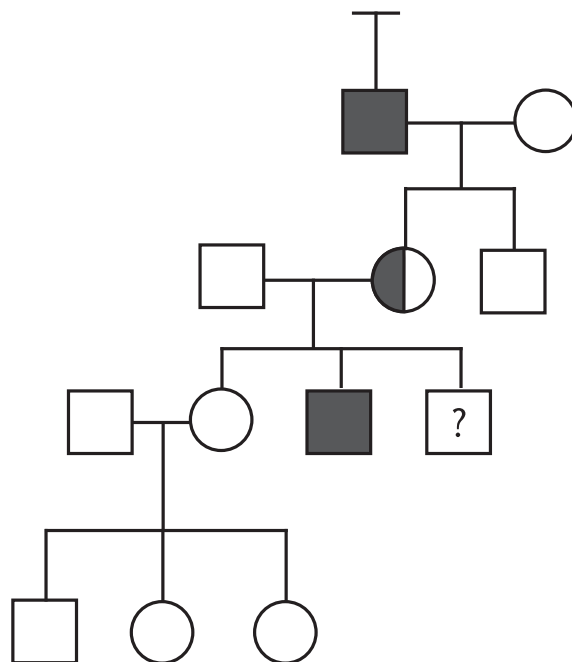
8. Քննարկել յուրաքանչյուր նկարը (նկար 22-27) և պատասխանել հետևյալ հարցին՝ կարո՞ղ է տվյալ տոհմաձառը ներկայացնել X-քրոմոսոմին շղթայակցված ռեցեսիվ ժառանգման տիպը: Պարզել գենոտիպերը:



Նկ.28

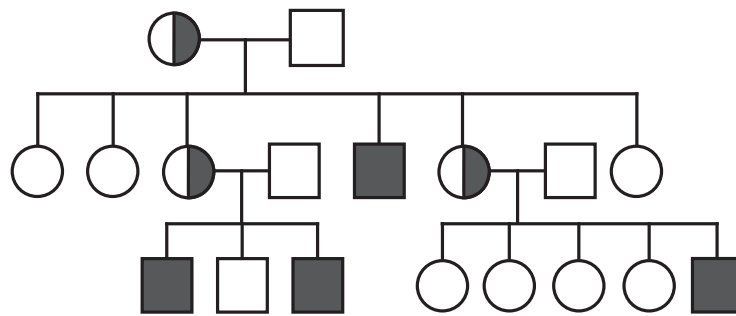
9. Ըստ նկար 28-ի գտնել, թե ընտանիքի ի՞նչ անդամներն են միաձվային երկվորյակներ, տարաձվային երկվորյակներ, քանի՞ անդամ է նշված III սերնդում, որի՞ սեռը պարզված չէ, ի՞նչ ընտանիքն է անպտուղ:

10. Ժառանգման ի՞նչ տիպն է ներկայացված նկար 29-ում, հարցական նշանի տեղում գրել գենոտիպը:



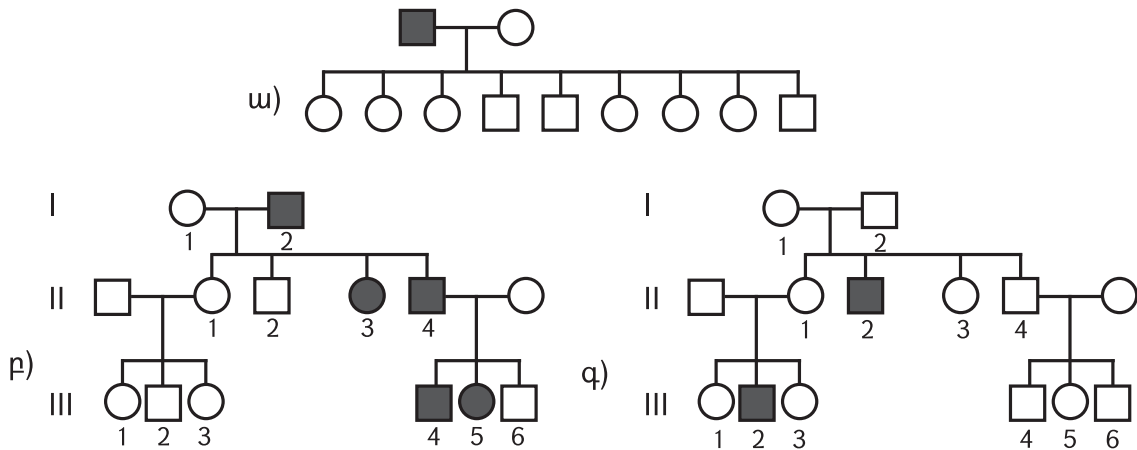
Նկ. 29

11. Ժառանգման հոր տիպն է ներկայացված նկար 30-ում, որոշել գենոտիպերը:



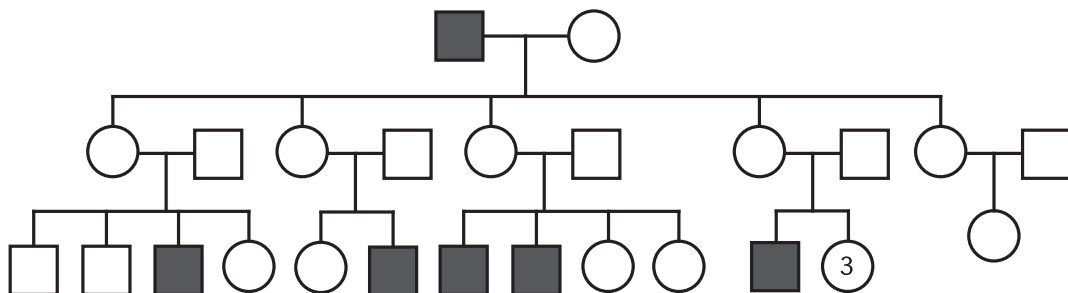
Նկ. 30

12. Ժառանգման հոր տիպն է ներկայացված նկար 31-ում:

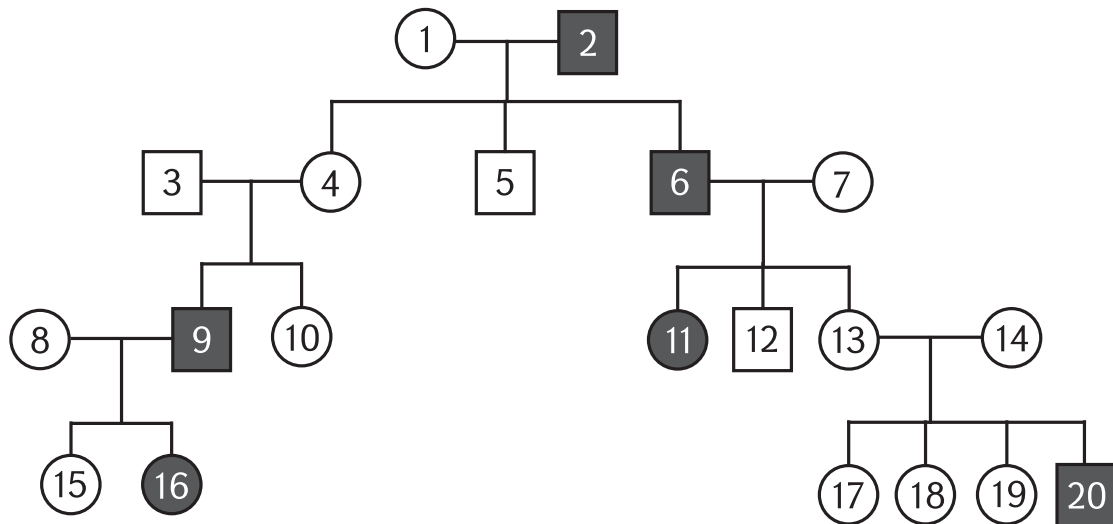


Նկ. 31

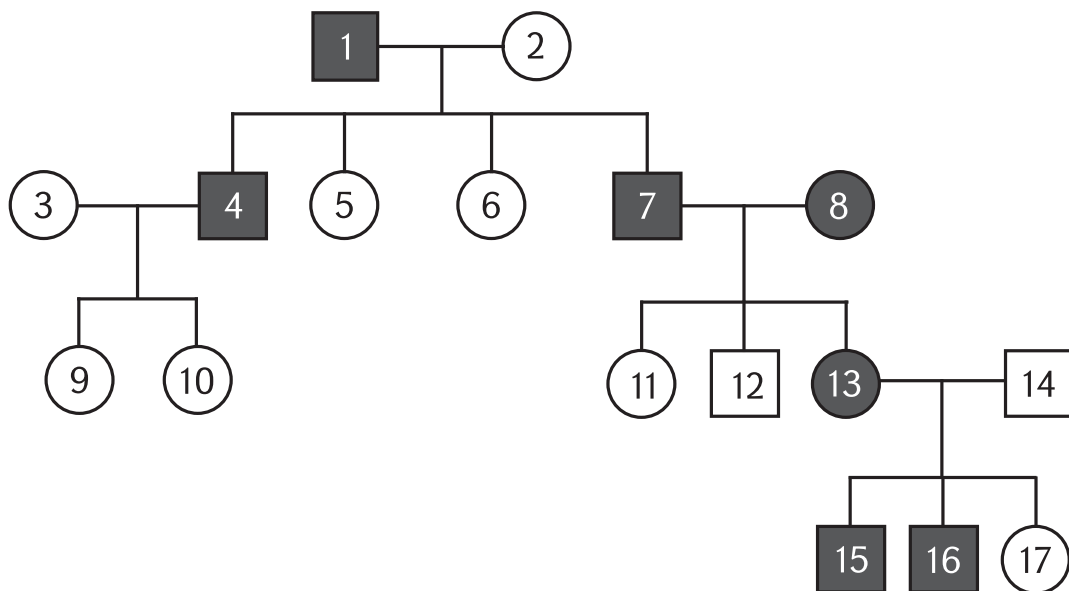
13. Ըստ նկար 32-ի՝ որոշել III սերնդի հոր մասն են կազմում հիվանդները և ժառանգման հոր տիպն է ներկայացված:



Նկ. 32



Նկ. 33 ա



Նկ. 33 բ

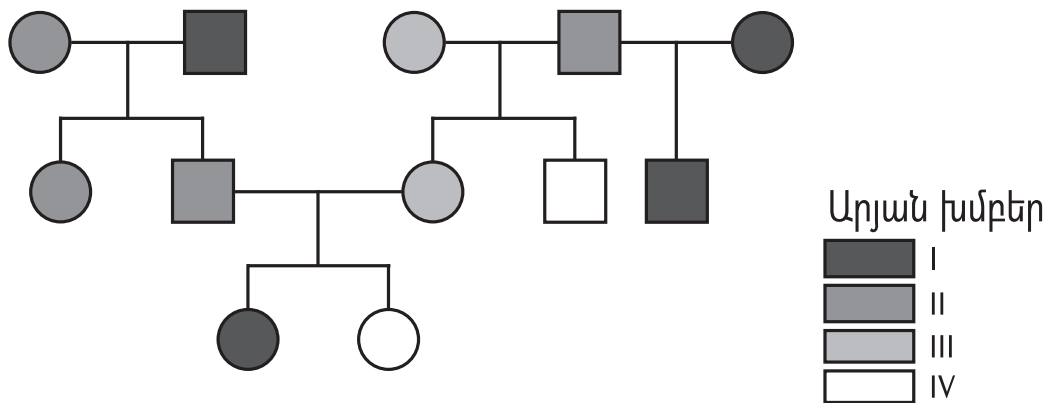
14. Ձններք նկար 33-ը և պատասխանեք այո կամ ոչ: Հիմնավորել պատասխանը:

1. Կարհոյ է Ա տոհմածառը լինել աուտոսոմ ռեցեսիվ ժառանգման:
2. Կարհոյ է Բ տոհմածառը լինել աուտոսոմ ռեցեսիվ ժառանգման:
3. Կարհոյ է Ա տոհմածառը լինել աուտոսոմ դոմինանտ ժառանգման:
4. Կարհոյ է Բ տոհմածառը լինել աուտոսոմ դոմինանտ ժառանգման:

5. Կարող է Ա տոհմաձառը ներկայացնել X-քրոմոսոմին շղթայակցված ռեցեսիվ ժառանգումը:

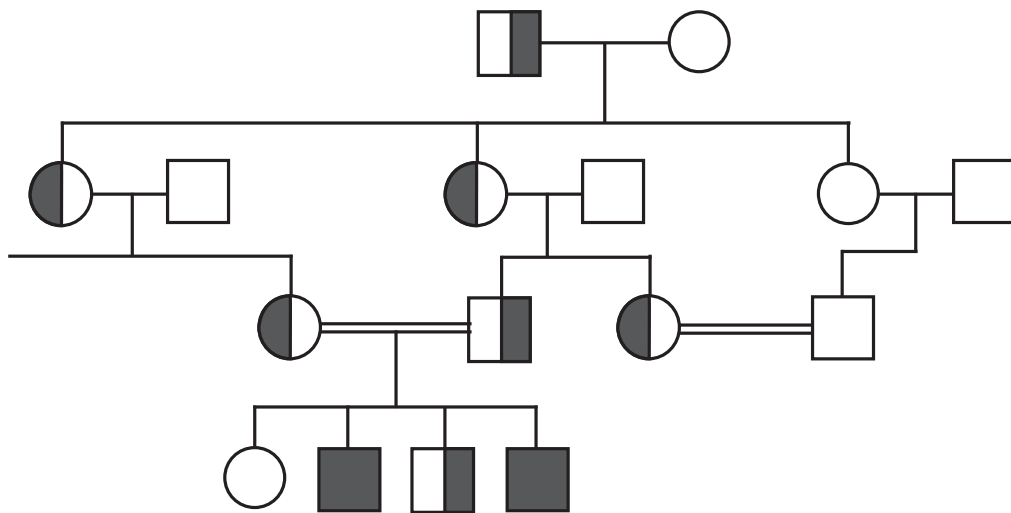
6. Կարող է Բ տոհմաձառը ներկայացնել X-քրոմոսոմին շղթայակցված ռեցեսիվ ժառանգումը:

15. Նկար 34-ում տարբեր գույներով նշված են արյան տարբեր խմբերը: Որոշել ընտանիքի անդամներից յուրաքանչյուրի գենոտիպը:



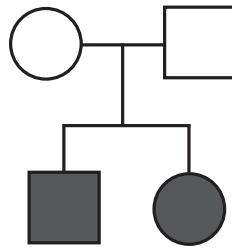
Նկ. 34

16. Որոշել նկար 35-ի տոհմաձառի ժառանգման տիպը:



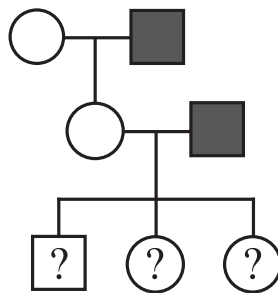
Նկ. 35

### 17. Ընտրել ճիշտ պատասխանը:



Նկ. 36

Ըստ նկար 36-ի՝ գտնել ընտանիքում առողջ երեխայի ծնվելու հավանականությունը. ա)  $1/4$ , բ)  $1/2$ :

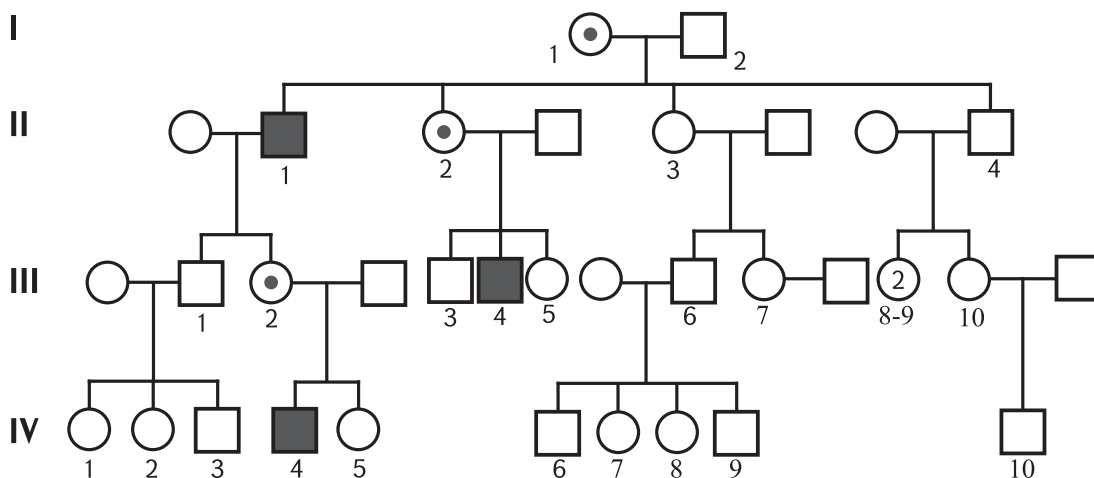


Նկ. 37

Ըստ նկար 37-ի՝ գտնել առողջ երեխայի ծնվելու հավանականությունը, ընտրել ճիշտ պատասխանը.

ա)  $1/4$ , բ)  $1/2$ , գ)  $0$ , դ)  $1$ :

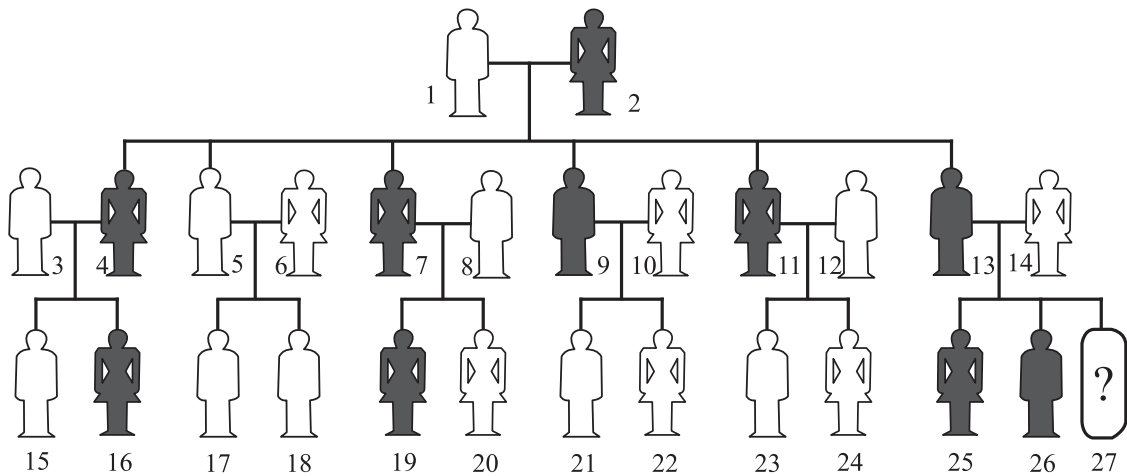
**18. Ընտրել ճիշտ պատասխանը:** Ներկայացված տոհմաձառում (նկար 38) ժառանգումը ա) շղթայակցված է սեռին բ) աուտոսոմ դոմինանտ է գ) աուտոսոմ ռեցեսիվ է:



Նկ. 38

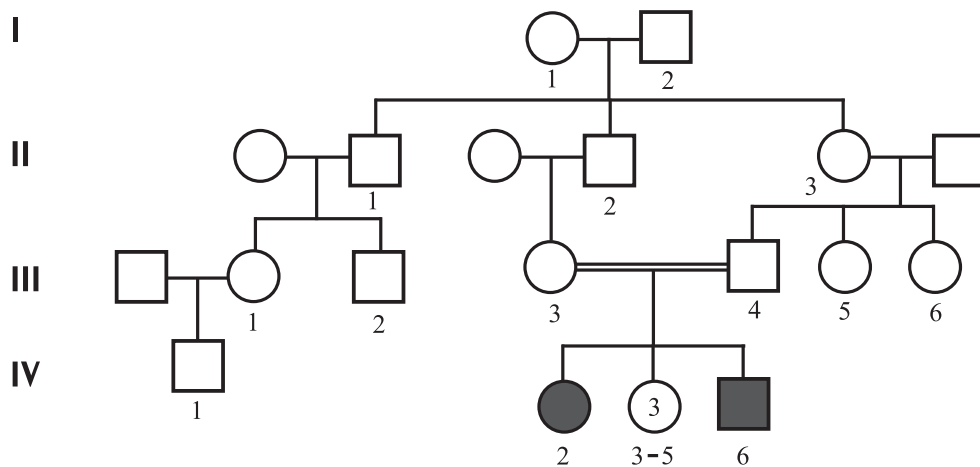


19. Գտնել ընտանիքի 27 համարի անդամի հնարավոր գենոտիպը (նկար 39):

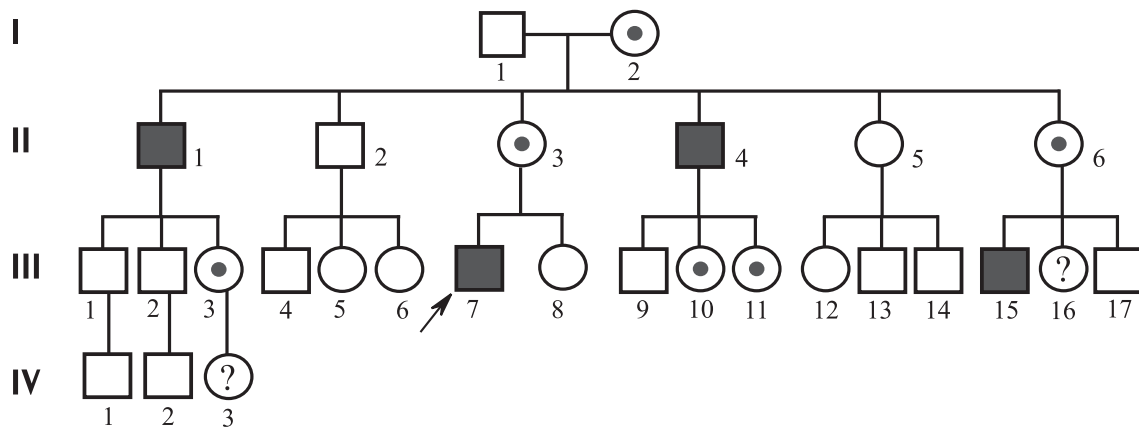


Նկ. 39

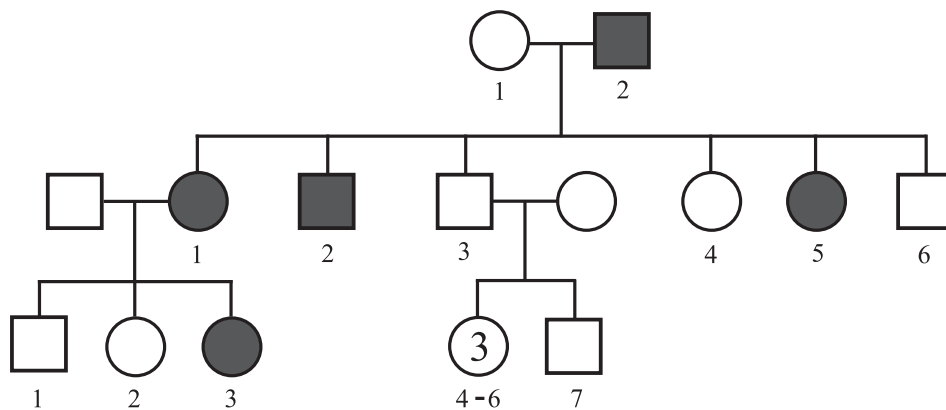
20. Համարակալեք նկարները, եթե հայտնի է, որ I –ը աուտոսոմային դոմինանտ տիպով ժառանգումն է, II-ը աուտոսոմային ռեցեսիվ տիպով ժառանգումն է, III-ը՝ սեռին շղթայակցված:



Նկ.40

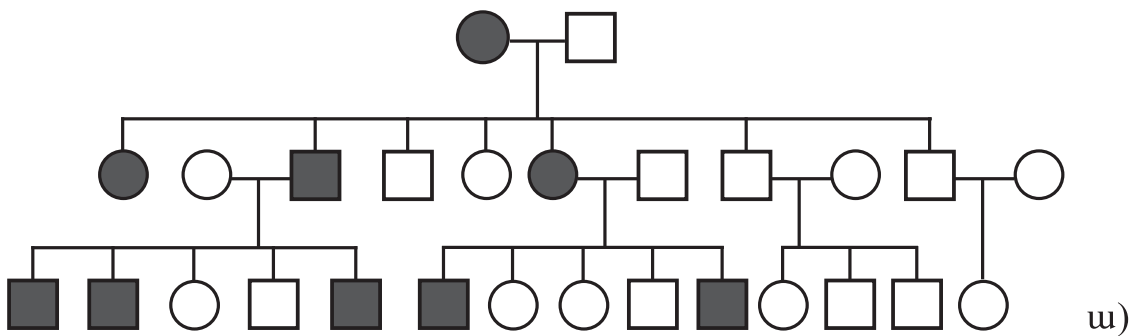


Նկ. 41

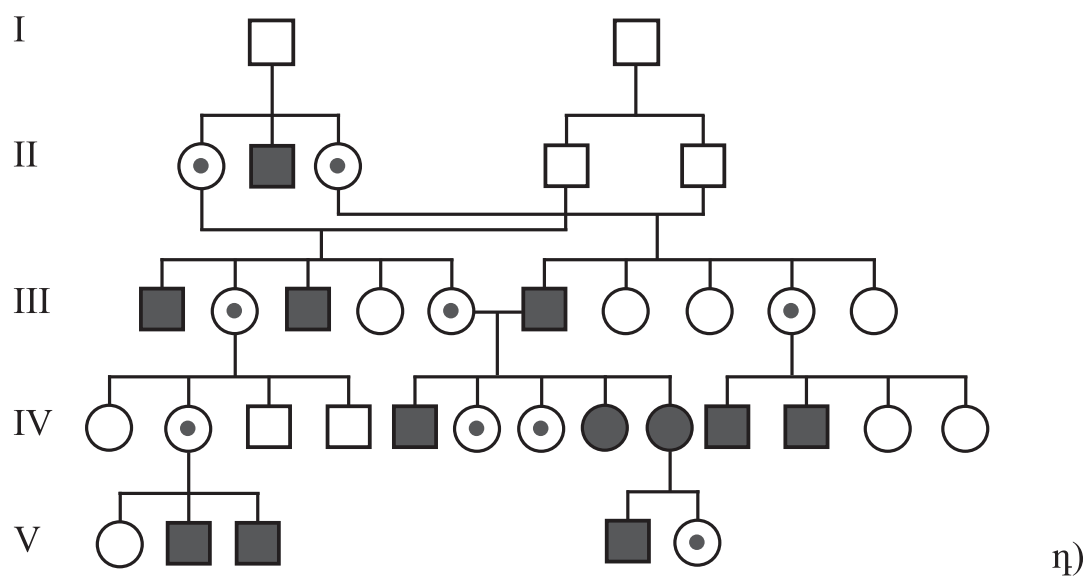
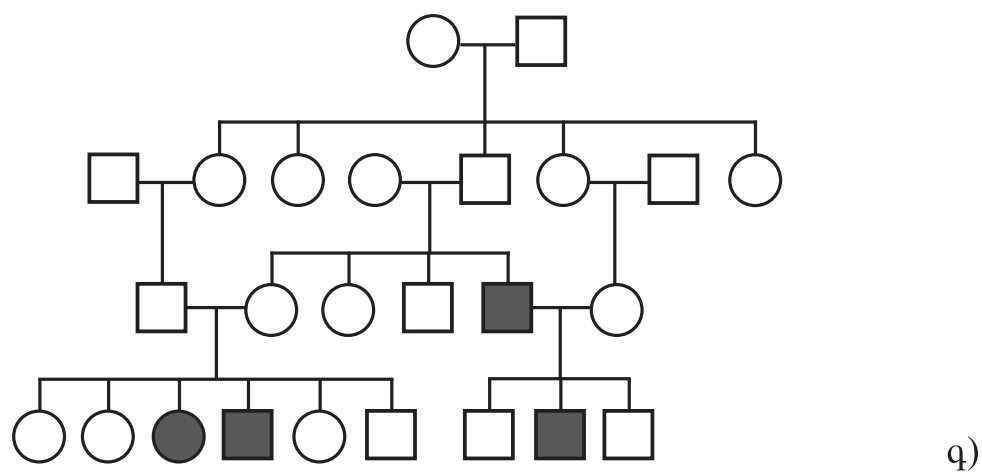
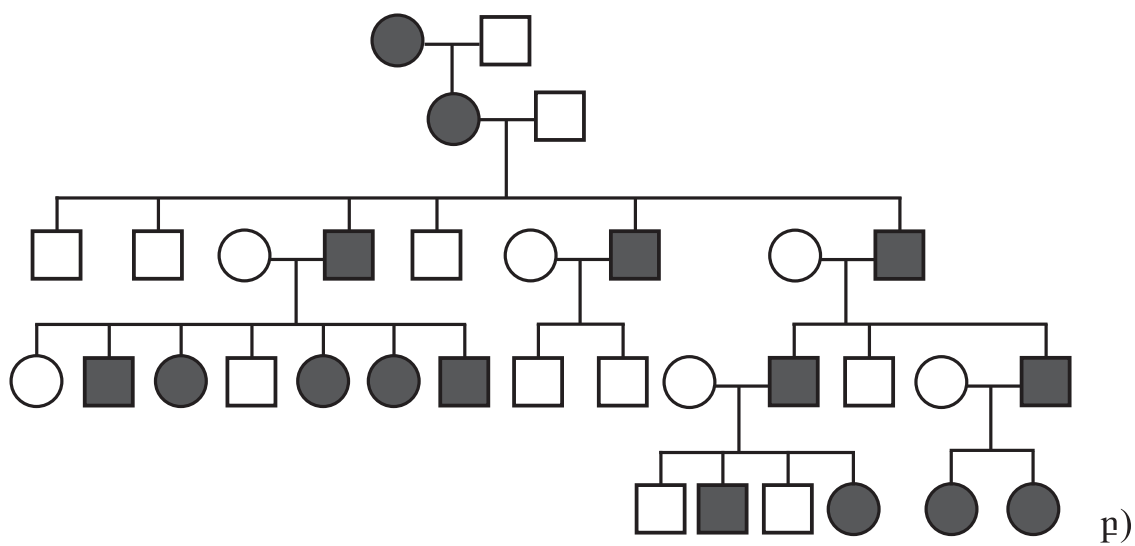


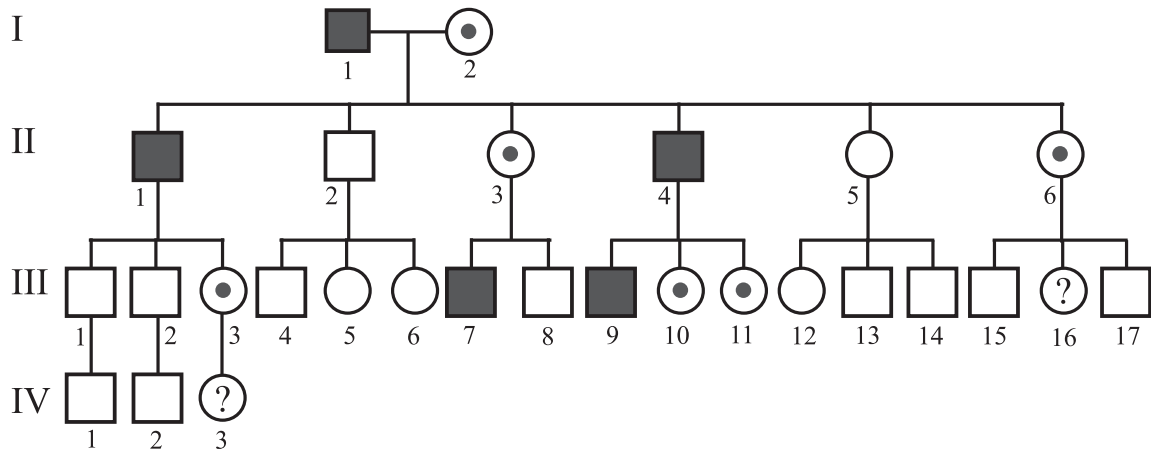
Նկ. 42

21.Ըստ տրված տոհմածառերի՝ որոշել հատկանիշի ժառանգման տիպը, հնարավորության դեպքում նշել նաև գենոտիպերը (նկար 43):



ա)





ե)

Նկ. 43

**22.** Պրոբանդը հիվանդ է հավկուրությամբ: Հիվանդ են նաև նրա երկու եղբայրները: Պրոբանդի հայրական կողմում հավկուրությամբ հիվանդներ չեն գրանցվել: Պրոբանդի մայրը հիվանդ է: Մոր երկու քույրերն ու երկու եղբայրներն առողջ են: Նրանք ունեն միայն առողջ երեխաներ: Մայրական գծով հիվանդ է եղել տատը և առողջ՝ պապը: Տատի քույրը հիվանդ է, իսկ եղբայրը՝ առողջ, տատի հայրը (նախապապը) հավկուրությամբ է տառապել: Նախապապի քույրն ու եղբայրը հիվանդ են եղել: Նախանախապապը հիվանդ էր, նրա եղբայրը, որն ուներ հիվանդ աղջիկ և երկու հիվանդ տղաներ, նույնպես հիվանդ էր: Պրոբանդի կինը, նրա ծնողներն ու հարազատներն առողջ են:

Որոշել հիվանդ երեխաներ ծնվելու հավանականությունը պրոբանդի ընտանիքում:

**23.** Պրոբանդը ճակատի վրա սպիտակ մազափունջ ունեցող երիտասարդ է: Պրոբանդի հայրական գծում շեղումներ չեն նկատվել: Պրոբանդի մայրը սպիտակ մազափունջ ունի: Վերջինս երեք քույր ունի: Քույրերից երկուսը սպիտակ մազափնջով են, մեկը՝ ոչ: Պրոբանդի մորաքույրերից մեկը ունի սպիտակ մազափնջով տղա և մի աղջիկ առանց սպիտակ մազափնջի: Մորաքույրերից երկրորդի տղան ու աղջիկը սպիտակ մազափնջով են, իսկ մյուս աղջիկը՝ առանց սպիտակ մազափնջի:

Մորաքույրերից երրորդը չունի սպիտակ մազափունջ, նրա երկու տղաներն ու աղջիկը ևս չունեն սպիտակ մազափունջ: Հայտնի է, որ նախապապը և նախանախապապը ևս ունեցել են սպիտակ մազափունջ:

Որոշել ճակատային սպիտակ մազափունջ ունենալու հավանականությունը երեխաների մոտ այն դեպքում, եթե պրոբանդը ամուսնանա սպիտակ մազափունջ ունեցող զարմուհու հետ:

**24.** Նորապսակները նորմալ տիրապետում են աջ ձեռքին (աջիկ են): Կնոջ երկու քույրերն էլ աջիկ էին, իսկ երեք եղբայրները՝ ձախիկ: Կնոջ մայրը աջիկ է, հայրը՝ ձախիկ: Հոր մեկ քույրն ու մեկ եղբայրը ձախիկ են, իսկ մյուս եղբայրն ու մյուս երկու քույրերը՝ աջիկ: Հայրական գծով պապը աջիկ է, տատիկը՝ ձախիկ: Կնոջ մայրն ունի մեկ քույր ու երկու եղբայր, բոլորն էլ աջիկ են: Ամուսնու մայրն աջիկ է, հայրը՝ ձախիկ: Մայրական գծով տատիկներն ու պապիկները, ինչպես նաև ամուսնու հայրական գծով տատիկներն ու պապիկները ազատ տիրապետում էին աջ ձեռքին:

Որոշել այս ընտանիքում ձախիկ երեխա ծնվելու հավանականությունը:

**25.** Պրոբանդն առողջ կին է, ունի երկու առողջ և երկու ալկապտոնուրեայով հիվանդ եղբայրներ: Պրոբանդի մայրը առողջ է և ունի երկու առողջ եղբայրներ: Պրոբանդի հայրը հիվանդ է ալկապտոնուրեայով և իր կնոջ ազգականն է: Նա ունի առողջ եղբայր և առողջ քույր: Հայրական գծով տատիկը հիվանդ էր և ամուսնացել էր իր առողջ զարմիկի հետ: Պրոբանդի մայրական գծով տատն ու պապը առողջ են, պապի մայրն ու հայրն էլ առողջ են, ընդ որում, պապի մայրը պրոբանդի հայրական պապի հարազատ քույրն է:

Որոշել ալկապտոնուրեայով հիվանդների ծնվելու հավանականությունը պրոբանդի ընտանիքում, եթե նա ամուսնանա առողջ տղամարդու հետ, որի մայրը ալկապտոնուրեայով հիվանդ էր:

**26.** Պրոբանդն առողջ կին է, ունի հինգ քույր, որոնցից երկուսը

միաձվային երկվորյակներ են, երկուսը՝ տարաձվային երկվորյակներ: Բոլոր քույրերը ձեռքի վրա ունեն վեց մատ: Պրոբանդի մայրը նորմալ է, հայրը՝ վեց մատանի: Մայրական կողմից բոլոր նախնիները նորմալ են եղել: Հոր երկու եղբայրներն ու չորս քույրերը հնգամատ են: Հայրական տատը վեց մատանի է: Նա ունեցել է երկու քույր՝ վեց մատանի և հնգամատ քույր: Հայրական պապը և նրա բոլոր ազգականները հնգամատ են:

Որոշել պրոբանդի ընտանիքում բազմամատ երեխա ծնվելու հավանականությունն այն դեպքում, երբ նա ամուսնանա նորմալ տղամարդու հետ:

27. Ատերբախը (1969 թ.) բերում է բազմամատության հետևյալ տոհմագրությունը: Երկու բազմամատ քույրեր Մարգարիտն ու Մերին ամուսնացան նորմալ տղամարդկանց հետ: Մարգարիտի ընտանիքում կային հինգ երեխաներ՝ Անդրանիկը, Սուսաննան, Դավիթը բազմամատ էին, Էմման ու Ռուբենը՝ հնգամատ: Մերիի ընտանիքում միակ աղջիկը՝ Ջեմման ուներ ձեռքի նորմալ կառուցվածք: Անդրանիկի առաջին ամուսնությունից (նորմալ կնոջ հետ) ծնվեց բազմամատ Սառան, նորմալ կնոջ հետ երկրորդ ամուսնությունից նա ունեցավ վեց երեխա՝ մեկ աղջիկ և երկու տղա նորմալ հնգամատ և երկու աղջիկն ու մեկ տղան՝ բազմամատ: Էմման ամուսնացավ նորմալ տղամարդու հետ: Նրանք ունեցան երկու տղա և չորս աղջիկ՝ բոլորը հնգամատ: Դավիթն ամուսնացավ նորմալ կնոջ հետ: Նրանց միակ որդին՝ Արամը, բազմամատ էր: Ռուբենն ամուսնացավ իր մորաքրոջ աղջկա՝ Ջեմմայի հետ: Նրանց երկու աղջիկներն ու երեք տղաները հնգամատ էին:

Որոշել բազմամատ երեխաների ծնվելու հավանականությունն հետևյալ դեպքերում.

1. Անդրանիկի նորմալ աղջկա և Ռուբենի տղաներից մեկի ամուսնության դեպքում:

2. Սառայի և Դավիթի որդու ամուսնության դեպքում:

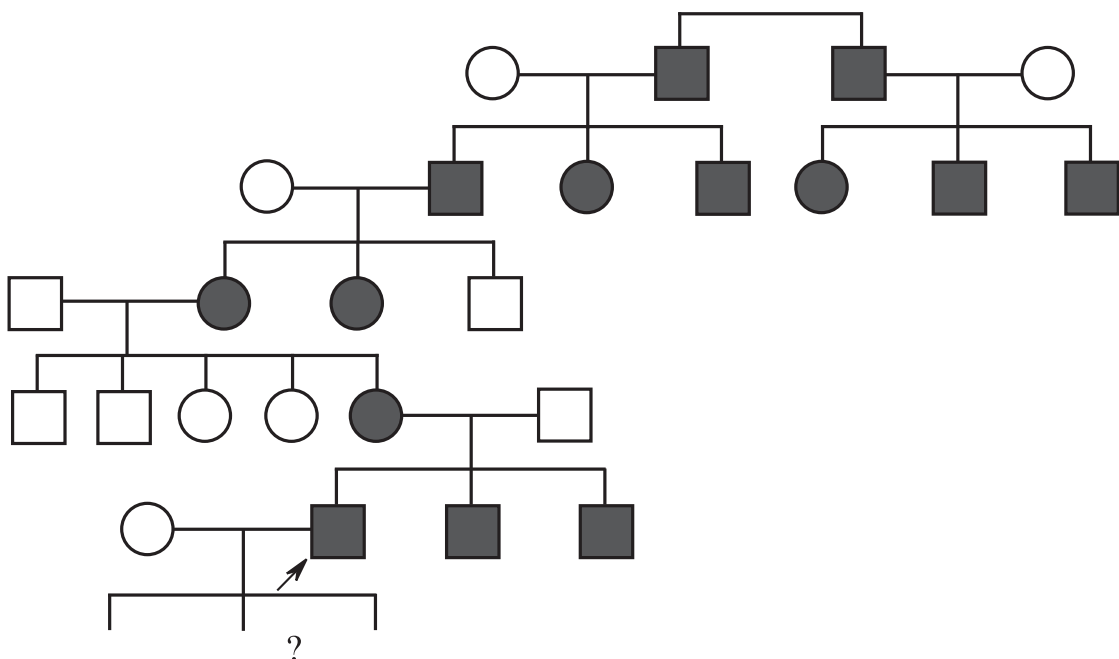
(Խնդրում օգտագործված անունները փոփոխված են):

**28.** Ուսումնասիրվողն առողջ կին է: Նրա քույրը ևս առողջ է, իսկ երկու եղբայրները դալտոնիզմով հիվանդ են: Ուսումնասիրվողի մայրն ու հայրը առողջ են: Ուսումնասիրվողի մոր չորս քույրերն առողջ են, առողջ են նաև նրանց ամուսինները: Ուսումնասիրվողի մոր կողմից զարմկների մասին հայտնի է հետևյալը՝ մի ընտանիքում կա մեկ հիվանդ եղբայր և երկու առողջ քույր, մյուս երկու ընտանիքներում կան մեկական հիվանդ եղբայր և մեկական առողջ քույր, չորրորդ ընտանիքում՝ մեկ առողջ քույր: Ուսումնասիրվողի մոր կողմից տատիկը առողջ է, իսկ պապը՝ դալտոնիկ: Ուսումնասիրվողի հայրական կողմում դալտոնիկներ չեն եղել:

Որոշել ուսումնասիրվողի համար դալտոնիզմով հիվանդ երեխաների ծնվելու հավանականությունն այն դեպքում, եթե նա ամուսնանա առողջ տղամարդու հետ:

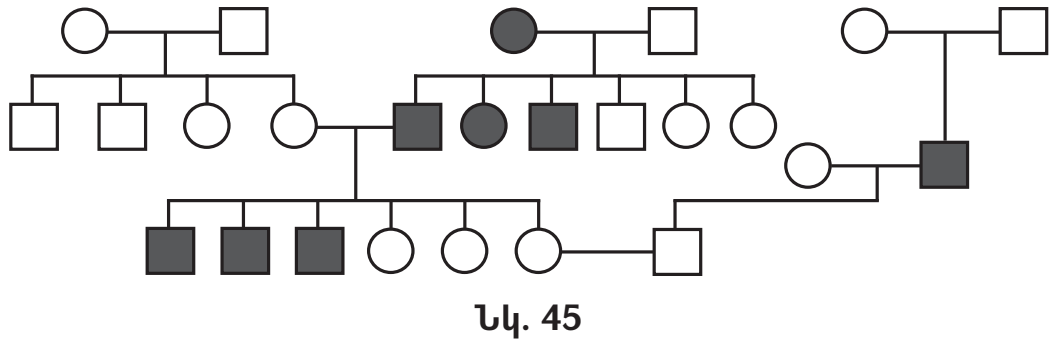
## Առաջադրված խնդիրների լուծումներ

22.

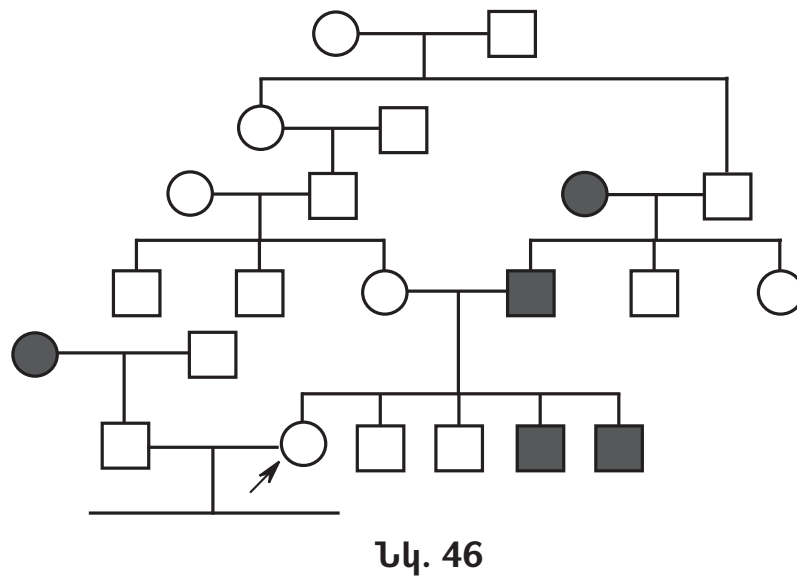


Նկ. 44

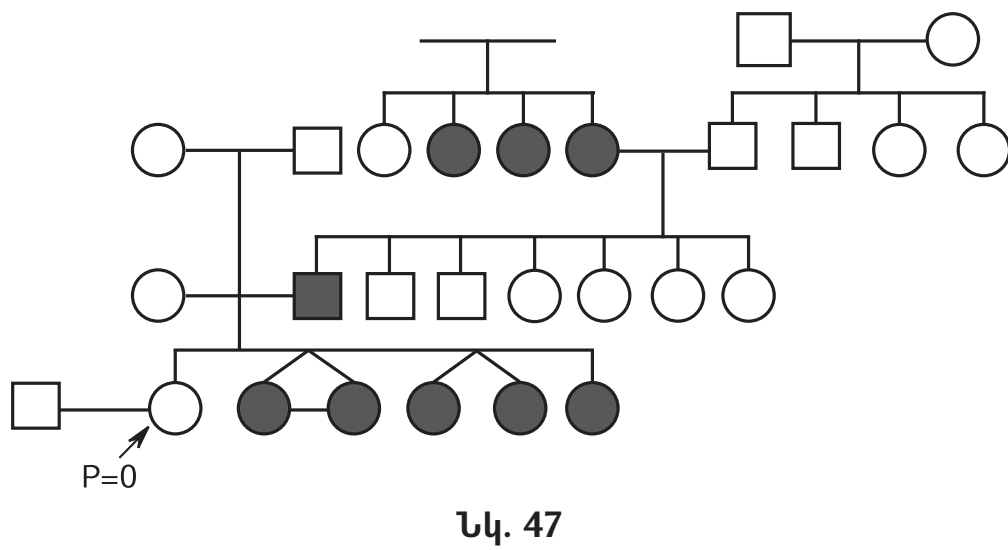
24.



25.

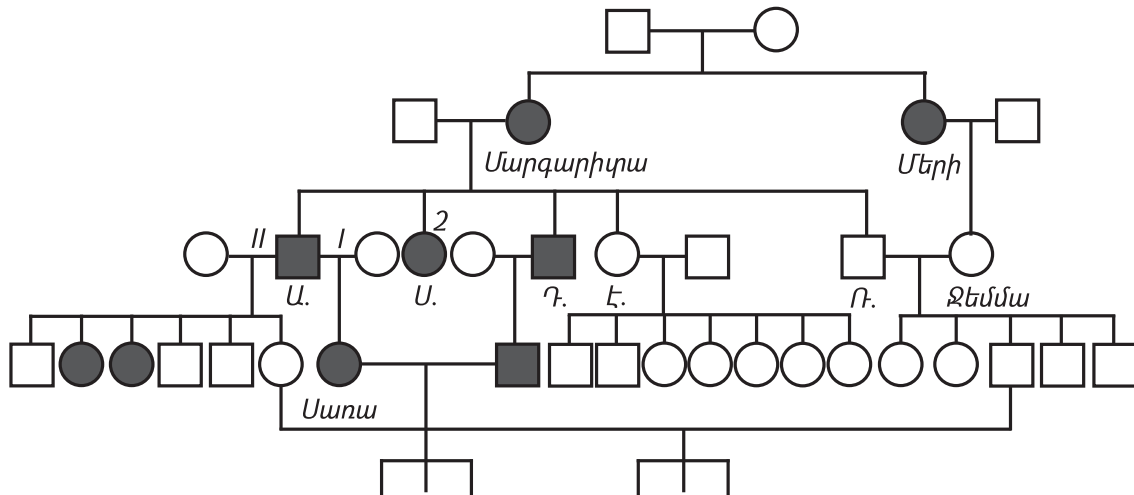


26.





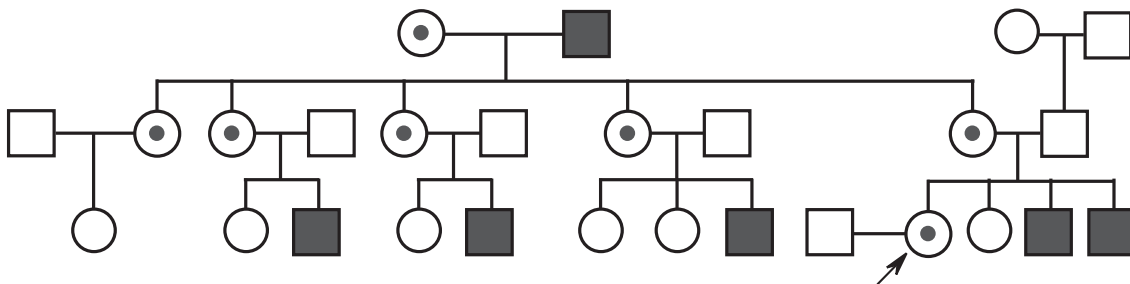
27.



Նկ. 48

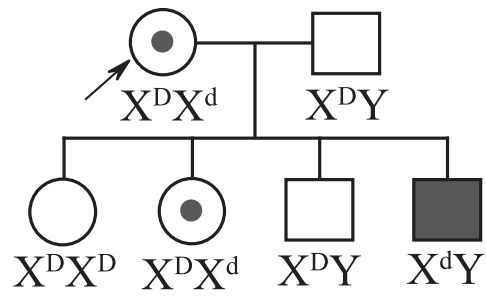
28.

Լուծում՝ կազմենք տոհմաճառը

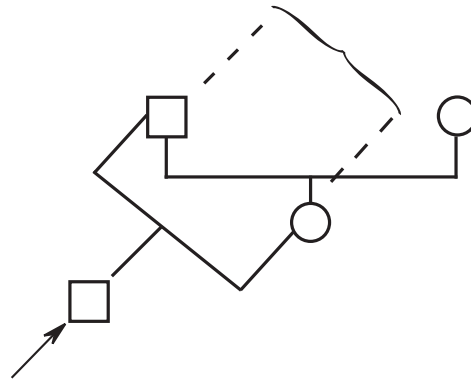


Նկ. 49

Հիվանդանում են միայն տղամարդիկ, հետևաբար գենը շղթայակցված է սեռին: Ուսումնասիրվողն առողջ է, հետևաբար նրա երկրորդ X քրոմոսոմը կրում է նորմալ տեսողության գենը, որը նա ստացել է հորից, քանի որ հայրական կողմում դալտոնիզմի գենը կրողներ չեն եղել: Ուսումնասիրվողի մայրը կրել է դալտոնիզմի գենը: Ուսումնասիրվողի առողջ տղամարդու հետ ամուսնանալու դեպքում հիվանդ կարող են ծնվել միայն տղաները  $1/4$  հավանականությամբ:



Նկ. 50



Նկ. 51 Հոր և աղջկա ամուսնություն

| Նշանակումը | Ամուսնության տեսակը                                     | Ինքրիդինգի գործակիցը |
|------------|---------------------------------------------------------|----------------------|
|            | մորեղբայր(հորեղբայր)-<br>քույր (եղբոր) աղջիկ            | 1/8                  |
|            | զարմիկներ                                               | 1/16                 |
|            | ազգական սիբսեր                                          | 1/32                 |
|            | ազգական մորեղբայր<br>(հորեղբայր)-քույր<br>(եղբոր) աղջիկ | 1/32                 |
|            | ազգական սիբսեր                                          | 1/64                 |

Նկ.52. Արյունակցական ամուսնությունների տեսակները

## 2. Դերմատոգլիֆիկական վերլուծություն

Դերմատոգլիֆիկական (հուն. derma –մաշկ և glipho –դրոշմել, պատկեր) ուսումնասիրում է մարդու ավերի, մատների և ոտնաթաթերի մաշկային պատկերների առանձնահատկությունները: Մաշկային պատկերները այնքան առանձնահատուկ և անկրկնելի են որքան մարդու ԴՆԹ-ն: Արդեն մեկ հարյուրամյակ է, որ մատնահետքերն ուսումնասիրվում են հանցագործներին բացահայտելու համար:

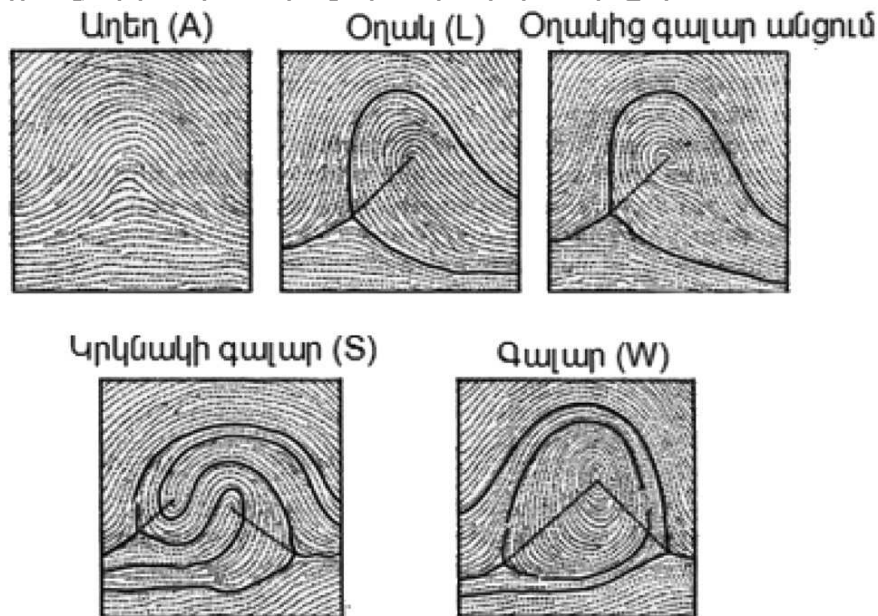
Դերմատոգլիֆիկայի հիմնադիրն է անգլիացի Ֆրենսիս Գալտոնը (Չարլզ Դարվինի հորեղբորորդին), որի մեթոդը հիմնված էր մատնահետքերի առանձնահատկությունների վրա: Ի տարբերություն ձեռքի գծերի մատնահետքերը չեն փոխվում: Ըստ որոշ ուսումնասիրությունների՝ մատնանախշերն առաջանում են պտղի մոտ երրորդ - հինգերորդ ամիսների ընթացքում և մնում են անփոփոխ ողջ կյանքի ընթացքում: Նախշերի առանձնահատկությունները պոլիգենային հատկանիշներ են և ժառանգվում են ծնողներից, դրանք ևս ենթակա են մուտացվելու կյանքի առաջին չորս ամիսների ընթացքում: Դերմատոգլիֆիկական ստորաբաժանվում է մատնատպության (դակտիլասկոպիա – ուսումնասիրում է մատնահետքերը), պալմասկոպիայի (ուսումնասիրում է ավերի նախշերը) և պլատնոսկոպիայի (ուսումնասիրում է ոտնաթաթերի նախշերի առանձնահատկությունները):

### ***Մատնատպություն***

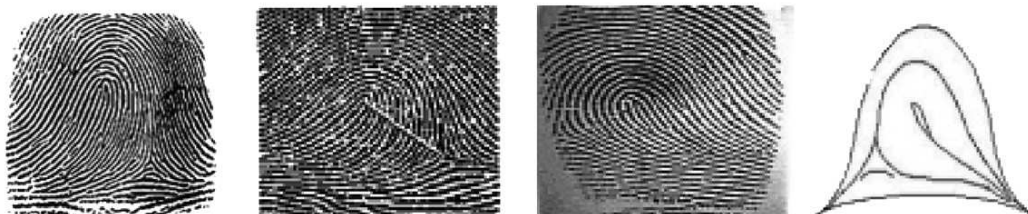
Պարզվում է, որ մատնահետքերը շատ բան կարող են ասել մարդու բնավորության և նրա նյարդային համակարգի առանձնահատկությունների մասին: Մատնահետքերի վերլուծության շնորհիվ հնարավոր է պարզել՝

- *ապագա սերնդի ժառանգական հիվանդությունների հավանականությունը,*
- *զարգացման հնարավոր շեղումները,*
- *տարբեր գենային մուտացիաները,*
- *գենդերային անոմալիաները,*
- *քրոմոսոմային հիվանդությունները:*

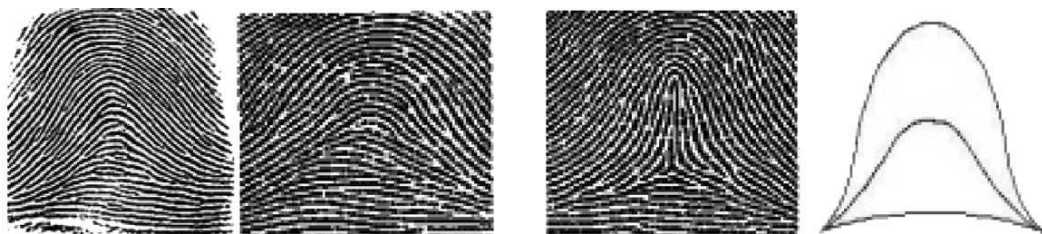
Մատների վրա առհասարակ կարելի է պարզորոշել տարբեր նախշեր, սակայն, տարբերում են մատնանախշերի 3 տիպեր (Գալտոնը դրանք բնորոշել է՝ գալար (завиток, W- whorl), օղակ (петля, L- loop) և աղեղ (дуга, A - arch)) (նկար 53): Այժմ տարբերում են աղեղ, օղակ (ուլնար և ռադիալ), իրական գալար և բարդ նախշեր:



ա) Օղակները լինում են ուլնար՝ ուղղված դեպի ճկույթը (ս) և ռադիալ՝ ուղղված դեպի բթամատը (r):

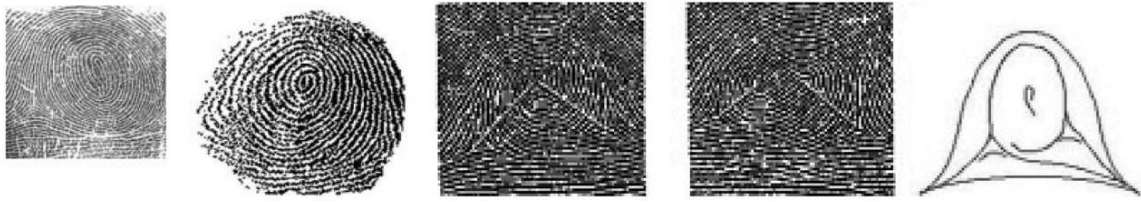


բ) Աղեղները լինում են պարզ և բաղադրյալ:

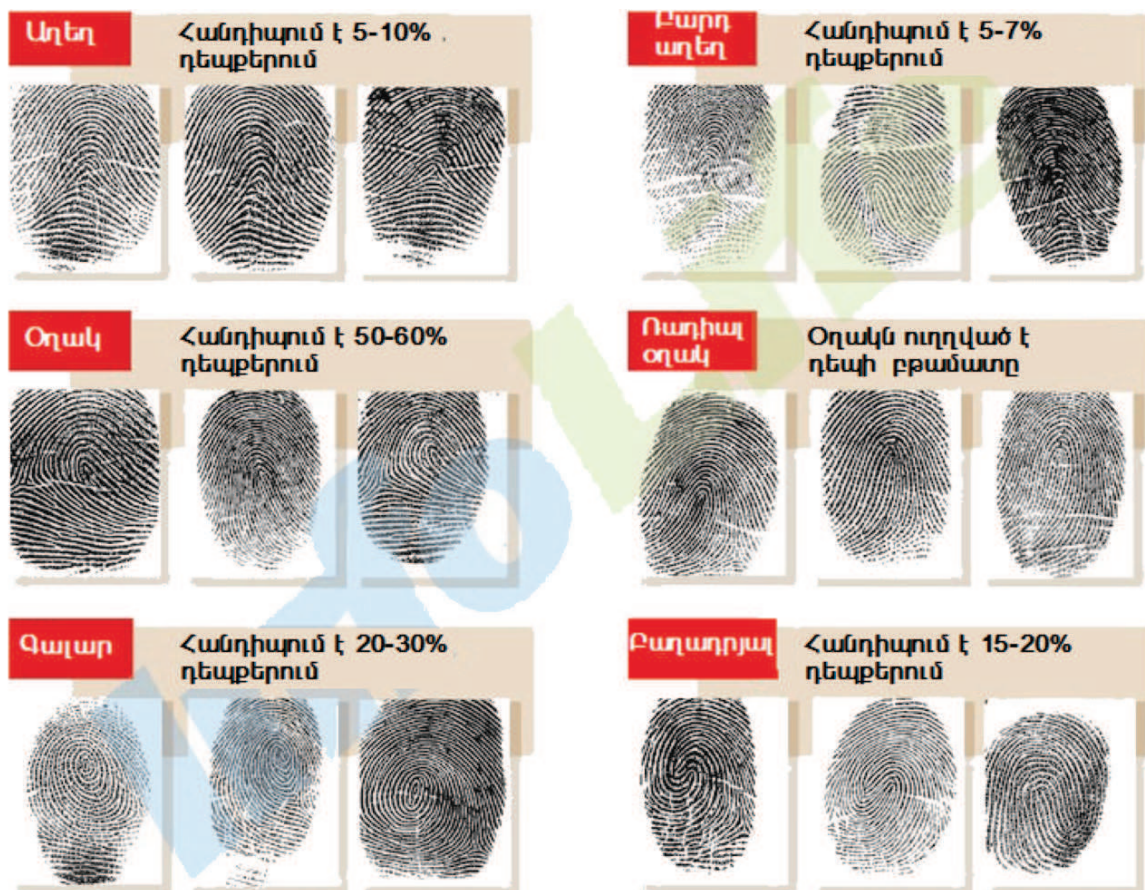




գ) Գալարները լինում են սիմետրիկ, պարուրաձև և բարդ գալարներ (կրկնակի հանգույց):



դ)



Նկ.53 Մատնանախշերի հիմնական տիպերը

Գենետիկական ուսումնասիրություններում հաճախ օգտագործում են TRC (total ridge count) – ընդհանուր կատարային հաշիվը: Կատարային հաշիվը դելտայից մինչև նախշի կենտրոն ընկած կատարների թիվն է: Վերջինս պարզելու համար մատիտով դելտան և նախշի կենտրոնը միացնող ճառագայթ են կառուցում, այնուհետև հաշվում են այդ ճառագայթը հատող կատարների թիվը (չեն հաշվում ո՛չ դելտայի կետը,

ոչ նախշի կենտրոնի գիծը):

Հաշվարկվում է յուրաքանչյուր մատի կատարային թիվը և յուրաքանչյուր ձեռքի հինգ մատի համար գումարային կատարային թիվը: Հաշվարկվում է նաև երկու ձեռքի ընդհանուր կատարային հաշիվը: Պարզվել է հետևյալ օրինաչափությունը, որքան շատ են մատների վրա աղեղներն, այնքան փոքր է TRC-ի ցուցանիշը: Բարդ նախշերի դեպքում հաշվում են մատի այն կողմի կատարային թիվը, որտեղ կատարների թիվը շատ է (երբեմն թույլատրվում է կատարները հաշվել 2 կողմից): Կատարային հաշիվը տարբեր մարդկանց և տարբեր մատների համար կազմում է 0-300 (10 մատի համար): Կատարային հաշիվը կապված չէ սեռի հետ, սակայն սեռական քրոմոսոմները ազդում են այդ հատկանիշի վրա (X քրոմոսոմը ավելի ուժեղ է ազդում, աղ. 1 ):

Զանգվածային ուսումնասիրությունների դեպքում իրար տակ գըրվում են նախշերի պայմանանշանները և կատարային թվի ցուցանիշները յուրաքանչյուր մատի համար առանձին, սկսած բութ մատից, աջից նշվում է յուրաքանչյուր ձեռքի համար ստացված գումարային թիվը:

$$L_9^u + W_{5-11} + L_{10}^u + L_7^r + A_0, TRC=37$$
$$W_{10-5} + A_0 + L_{4-8}^r + L_{12}^u + W_4, TRC=34:$$

Էթնիկական խմբերը տարբերվում են տարբեր տիպերի նախշերի հաճախականությամբ և կատարային հաշվով: Տարբեր երկրներում անցկացված բազմաթիվ հետազոտությունների արդյունքում պարզ է դարձել հետևյալը. **աղեղները** հանդիպում են շատ հազվադեպ՝ 5-10%, **օղակները** հանդիպում են մարդկանց մեծամասնության մոտ՝ 60-65%, **գալարները** հանդիպում են ավելի հազվադեպ՝ 30% հաճախականությամբ:

Մատնահետքերի նախշերը բնութագրող մեծություններն են՝

1. Ֆուրուգատի ինդեքս (Furugata)  $W/L * 100\%$ ,
2. Դանկմեյերի ինդեքս (Dankmeiyer)  $A/W * 100\%$ ,
3. Պոլլի ինդեքս (Poll)  $A/L * 100\%$ ,
4. Վոլտոցկու դելտային ինդեքս

$$\frac{L+2W}{A+L+W} * 10 = DL_{10}$$

Հաստատված է, որ բարձր կատարային թիվ ունեցող ծնողների երեխաների մոտ ևս այդ ցուցանիշը բարձր է (Приходченко, Шкырат, 1997):

Կատարային թվի բազմագենային ժառանգման հիպոթեզը առաջարկվել է 1931թ. Բոննեի կողմից: Այժմ ընդունվում է մատնանախշերի տիպերի ժառանգման պոլիգենային հիպոթեզը (Գուսևա Ի.Ս., 1974): Համաձայն այս տեսության՝ ժառանգման ամենաբարձր աստիճանը նկատվում է օղակների– 95,2%, գալարների– 84,1% և աղեղների– 38,9% համար:

Հաստատված է նաև սեռական քրոմոսոմներում տեղադրված գեների մոդիֆիկացնող ազդեցությունը: X քրոմոսոմների թվի ավելացման հետ ավելանում է աղեղների քանակը և իջնում է ընդհանուր կատարային հաշիվը (աղյուսակ 1): L ընտանիքի գեները մաքսիմալ էքսպրեսիվություն ունեն մինիմալ թվով սեռական քրոմոսոմներ ունեցող մարդկանց մոտ (Շերեշևսու-Թերների սինդրոմ):

Աղյուսակ 1

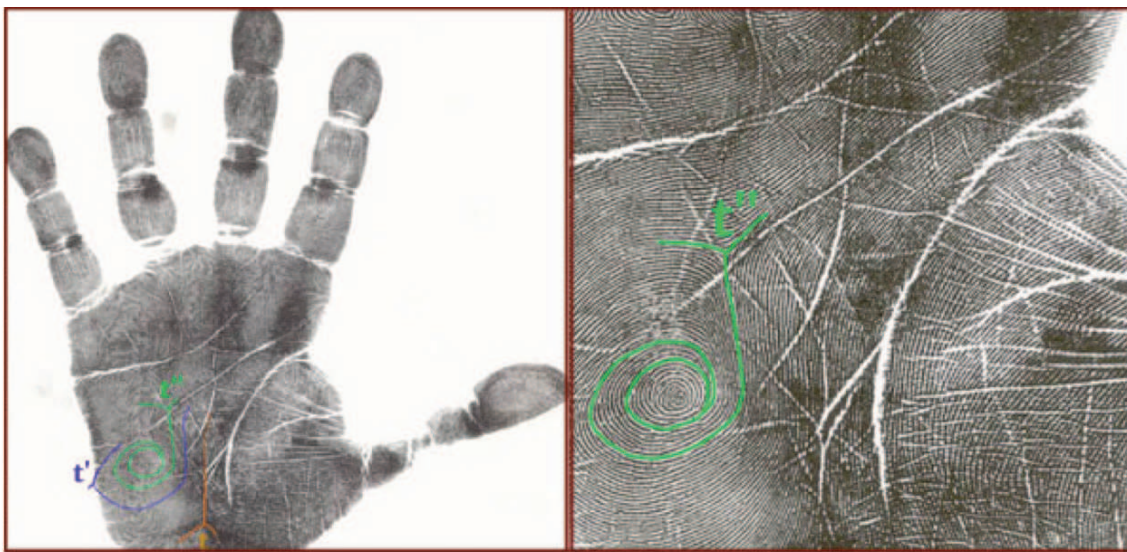
Կատարային հաշիվը և սեռական քրոմոսոմների թիվը

| <b>X և Y<br/>քրոմոսոմների թիվը</b> | <b>Ընդհանուր կատարային<br/>հաշիվը</b> |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| XO                                 | 178,0                                 |
| XY                                 | 145,0                                 |
| XYX                                | 133,0                                 |
| XX                                 | 127,2                                 |
| XXY                                | 114,8                                 |
| XXYY                               | 106,1                                 |
| XXX                                | 93,0                                  |
| XXXXYY                             | 73,0                                  |
| XXXX                               | 110,0                                 |
| XXXXY                              | 49,9                                  |

Ինչ է հայտնի մեզ մարնանախշի և հոգեբանական առանձնահատկության կապի մասին:



Դերմատոգլիֆիկայում կա մի շարք կարևոր օրինաչափություններ. ինչքան ավելի բարդ է պատկերն, այդքան ավելի բարդ է նյարդային համակարգը և ինչքան ավելի պարզ է պատկերը, ապա մարդու մոտ այդքան ավելի զարգացած է ֆիզիկական բաղկացուցիչը՝ բնազդային բնորոշումը: Խոլերիկի մատնանախշերի 50%-ից շատ գալարներն են, մնացած մասը օղակներ են, սանգվինիկի մատնանախշերի մեջ գերակայում են օղակները՝ 50%-ից ավել, մնացածը գալարներն են: Ֆլեգմատիկի մատնանախշերի մեծ մասը օղակներ են, մելանխոլիկն ունի գոնե մեկ աղեղ (ընդ որում որքան շատ են աղեղները, այնքան ցածր է աշխատունակությունը):



**Նկ. 54 Գալար լուսնի թմբի վրա**

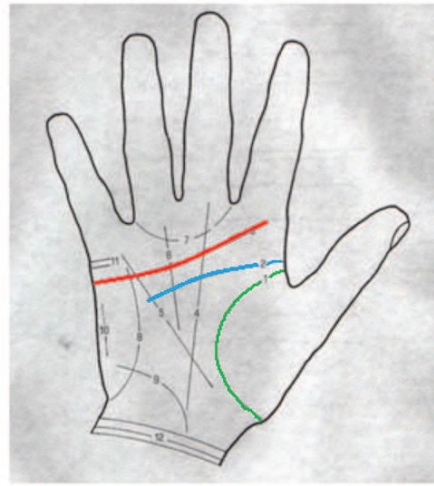
Լուսնի թմբի վրա գտնվող գալարը շատ հազվադեպ հանդիպող նշաններից մեկն է: Այս նշանը հանդիպում է նորմալ (առողջ) մարդկանց մոտ՝ 1%, սակայն Դաունի հիվանդությամբ տառապող մարդկանց մոտ այն կազմում է 10.2%, իսկ փսիխոզ ունեցող երեխաների մոտ 90%: Աուտիզմով տառապող մարդկանց շրջանում անցկացված հետազոտությունները ցույց են տվել հետևյալ արդյունքները. **25 աուտիստ տղամարդկանցից 2-ի մոտ հայտնաբերվել է գալար Լուսնի թմբի վրա:**

### **Պալմոսկոպյա՝ ափերի նախշերի վերլուծություն**

Ափանախշերի մեջ առանձնանում են 3 հիմնական գծեր (նկար 55 ա), բ)):



ա)



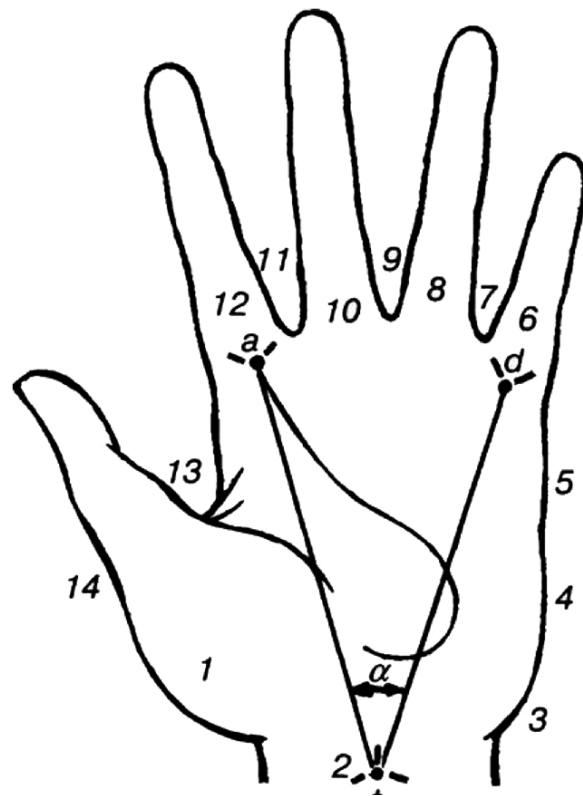
բ)

**Նկ. 55 Ափանախշերի հիմնական գծերը**

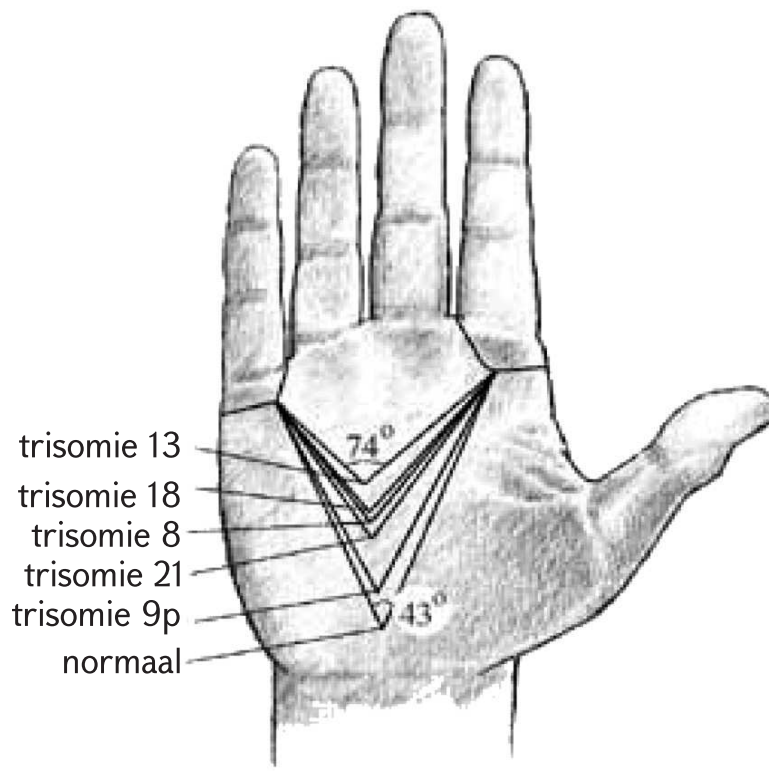


**Նկ. 56 Կապիկի գիծ (հաճախ հանդիպում է Դաունի համախտանիշի և այլ արատների դեպքում, հանդիպում է նաև նորմալ մարդկանց միայն մեկ ձեռքի վրա)**

Ափանախշերով կարելի է ախտորոշել որոշ ժառանգական հիվանդություններ: Այսպես, դերմատոգլիֆիկայի միջոցով պարզվեց, որ շաքարախտի «մանկական» և «հասուն» ձևերը տարբեր հիվանդություններ են: Պարզվել է նաև, որ շատ դեպքերում, դերմատոգլիֆիկայի փոփոխությունները նույնն են ծնողների և երեխաների մոտ:

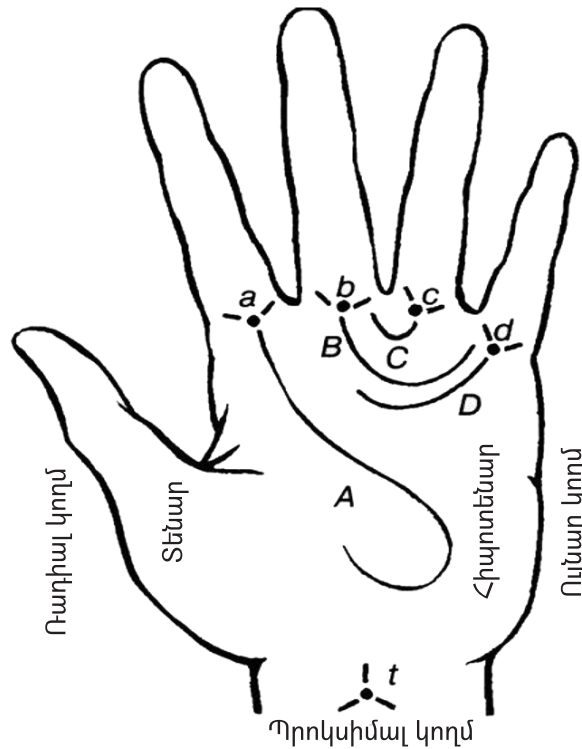


Նկ. 57 Գլխավոր ափային գծերը



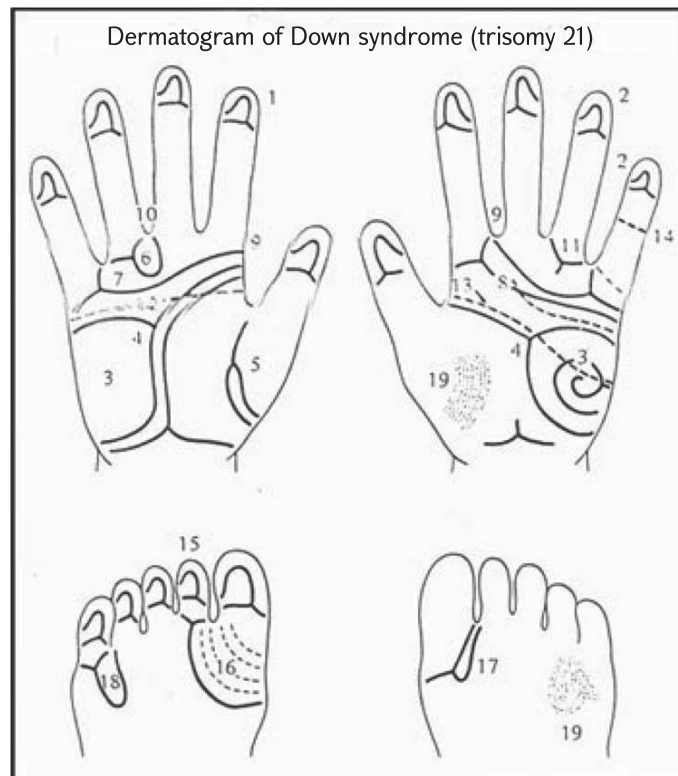
Նկ.58 Ափային բնութագիր

Գլխավոր ափային գծերը եռաշառավիղ (трирадиус) գտնվում են համապատասխանաբար երկրորդից-հինգերորդ մատների տակ՝ a, b, c, d (նկար 57): Ափի հիմքի մոտ կա մեկ դիստալ առանցքային եռաշառավիղ՝ t: atd անկյան մեծությունն ափային բնութագրերից ամենակարևորներից մեկն է, նորմայում այն չպետք է գերազանցի  $57^\circ$ -ը (նորման **41 -  $57^\circ$** ) (նկար 58):



**Նկ. 59 Ափային նկարագրեր**

Դաունի համախտանիշով հիվանդների (տրիսոմիա 21) ափի վերոհիշյալ անկյունը կազմում է  $81-89^\circ$  և ափային երկու զուգահեռ գծերը միացած են իրար, կա ուլնար օղակ երկրորդ մատի և ռադիալ՝ ձեռքի չորրորդ և հինգերորդ մատների վրա (նկար 60), նախշերն ավելի հաճախանում են հիպոտենարի վրա, դիտվում է ընդհանուր կատարային թվի նվազում:



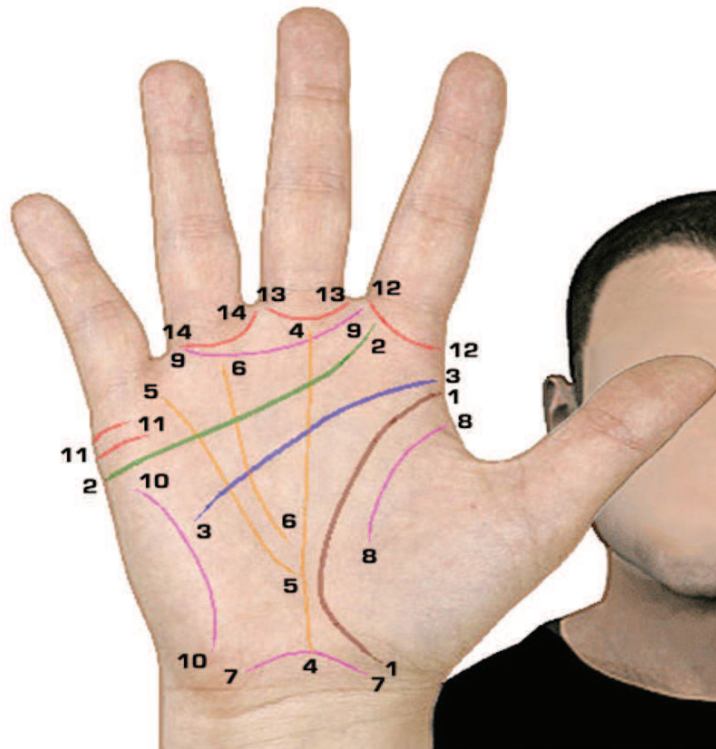
**Նկ. 60 Դաունի համաախտանիշով հիվանդների ափանախշերը և մատնանախշերը**

Պատառի սինդրոմի դեպքում (տրիսոմիա 13) atd անկյունը կազմում է  $102^\circ$ , ձեռքի չորրորդ և հինգերորդ մատների վրա դիտվում են ռադիալ օղակներ, ձեռքերի և ոտքերի մատների վրա գերակշռում են աղեղները, նախշերն ավելանում են հիպոտենարի վրա և այլն:

Կլայնֆելտերի սինդրոմի դեպքում (XXY) atd անկյունը փոքր է  $40^\circ$ -ից, մատնանախշերից գերակշռում են աղեղները, կատարային հաշիվը փոքր է, նախշերն ավելանում են հիպոտենարի վրա:

Շերեշևսկու-Թերների սինդրոմի դեպքում (XO) atd անկյունը կազմում է  $66^\circ$ , մատնանախշերից ավելանում է գալարների տեսակարար կշիռը և նվազում է աղեղների տեսակարար կշիռը, նախշերն ավելանում են հիպոտենարի վրա, տենարում նախշերի հաճախականությունը նվազում է:

Ափային դաշտերը ափը կազմող պայմանական տեղամասեր են (նկար 61):



Նկ. 61 Ափային դաշտեր (ափը կազմող պայմանական տեղամասեր)

## 2.1. Լաբորատոր աշխատանք

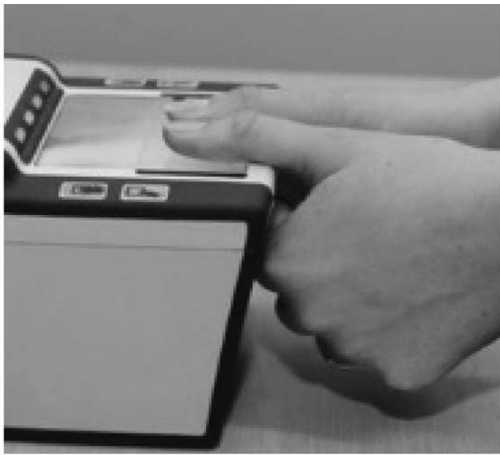
Աշխատանքի նպատակը – մատնատպության վերլուծության անցկացում:

Ուսումնասիրության օբյեկտը – մարդը:

Նյութը և սարքավորումները.

1. լուսանկարչական գլանիվ,
2.  $20 \times 20 \text{ սմ}^2$  մակերեսով ապակի,
3. պարալոն,
4. տպագրական ներկ (կամ որևէ փոխարինիչ),
5. թուղթ,
6. ձեռքի խոշորացույց (10 սմ-ից ավել տրամագծով):





ա)



բ)

**Նկ.62 ա) Մատնանախշերը գրանցող սարք,  
բ) մատնանախշերի ուսումնասիրություն**

Աշխատանքի ընթացքը - ապակու վրա ներկ լցնել և այն լուսանկարչական գլանիկով հարթեցնել՝ հավասարաչափ շերտ ստանալու համար: Ուսումնասիրվողի մատները հերթով սեղմել ապակու, այնուհետև դնել թղթի վրա (որի տակ դրված է պարալոն): Մատը դրվում է դրսային կողմի վրա և պտտվում է ընդհուպ մինչև ներսի կողմը, այնպես որ ողջ մատի բարձիկի մակերեսը տպվի: Մատը պետք է զգուշորեն հանել, այնպես որ թուղթը չտեղաշարժվի և նկարը չաղավաղվի (նկար 62 ա, բ): Թղթի վրա նշում են ազգանունը, սեռը և տարիքը: Այնուհետև աջ և ձախ ձեռքերի բոլոր մատների համար հաջորդաբար ստանում են մատնաթմբերի նկարները: Հաշվարկվում է TRC (total ridge count) – ընդհանուր կատարային հաշիվը (կատարային հաշիվը դելտայից մինչև նախշի կենտրոն ընկած կատարների թիվն է, այն ստանալու համար կառուցում են դելտան նախշի կենտրոնին միացնող ճառագայթ և հաշվում այդ ճառագայթը հատող կատարների թիվը): Տվյալները գրանցվում են աղյուսակում (աղյուսակ 2):

*Աղյուսակ 2*

| Մատները  | I | II | III | IV | V | Ընդամենը |
|----------|---|----|-----|----|---|----------|
| Աջ ձեռք  |   |    |     |    |   |          |
| Ձախ ձեռք |   |    |     |    |   |          |

### 3. Երկվորյակային մեթոդ

Երկվորյակային մեթոդն առաջին անգամ առաջարկվել է Ֆ. Գալտոնի կողմից 1875թ.: Երկվորյակային մեթոդը հնարավորություն է տալիս որոշել գենետիկական (ժառանգական) և միջավայրի (կլիմա, սնունդ, կրթություն, դաստիարակություն) գործոնների ազդեցությունը մարդու առանձին հատկանիշների կամ հիվանդությունների զարգացման վրա:

Երկվորյակային մեթոդի կիրառման դեպքում համեմատություն է կատարվում՝

- մոնոզիգոտ (միաձվային) և երկզիգոտ (երկձվային կամ տառաձվային) երկվորյակների միջև,
- մոնոզիգոտ զույգերում,
- երկվորյակների ընտրված խմբի և ընդհանուր պոպուլյացիայի միջև:

Մոնոզիգոտ (ՄԶ) երկվորյակները գոյանում են երկու (և ավելի) մասերի բաժանված մեկ զիգոտից: Գենետիկական տեսակետից նրանք նույնանման են, այսինքն ունեն միանման գենոտիպ: Մոնոզիգոտ երկվորյակները միշտ նույն սեռի են լինում:

Դիզիգոտ (ԴԶ) երկվորյակները զարգանում են այն դեպքում, երբ միաժամանակ երկու ձվաբջիջ բեղմնավորվում են երկու սպերմատոզոիդով: Բնական է, որ երկզիգոտ երկվորյակներն ունեն տարբեր գենոտիպեր: Նրանք նման են միմյանց ոչ ավելի քան քույրերը և եղբայրները, քանի որ ունեն մոտ 50% նույնանման գեներ:

Երկվորյակների ծնունդների հավանականությունը կազմում է մոտ 1%, որոնցից 1/3-ը մոնոզիգոտ երկվորյակներն են: Հայտնի է, որ մոնոզիգոտ երկվորյակների ծնունդների թիվը տարբեր պոպուլյացիաներում մոտ է, այն դեպքում, որ դիզիգոտների համար այդ թվերը զգալիորեն տարբերվում են: Օրինակ, ԱՄՆ-ում դիզիգոտ երկվորյակներ ավելի հաճախ ծնվում են սևամորթների, քան սպիտակամորթների մոտ: Եվրոպայում դիզիգոտ երկվորյակները կազմում են ութ՝ 1000 ծնունդների դեպքում: Երկվորյակների ծնունդների ամենացածր հաճախականությունը բնորոշ է մոնղոլիդ պոպուլյացիաներին: Նշվում է, որ երկվոր-



յակների բնածին արատների հաճախականությունը, որպես կանոն, ավելի բարձր է, քան առանձին միանձնյա ծնվածներինը:

Համարվում է, որ բազմապտղությունը գենետիկական հիմքեր ունի: Սակայն դա ճիշտ է միայն դիզիգոտ երկվորյակների համար: Երկվորյակների ծննդյան վրա ազդող գործոնները ներկայումս քիչ են ուսումնասիրված: Կան ապացույցներ այն մասին, որ դիզիգոտ երկվորյակների ծնվելու հավանականությունն ավելանում է մոր տարիքի մեծանալու, ինչպես նաև ծնունդների հաջորդականության ավելացման հետ: Մոր տարիքի ազդեցությունը կարելի է բացատրել գոնադոտրոպինի մակարդակի բարձրացմամբ, ինչը բերում է բազմաօվույացիայի հաճախականության ավելացմանը:

Երկվորյակային մեթոդն իր մեջ ներառում է երկվորյակների զիգոտության ախտորոշումը: Այժմ օգտագործվում են զիգոտության որոշման հետևյալ մեթոդները.

- Պոլիսիմպտոմային մեթոդ՝ երկվորյակների համեմատությունն է արտաքին հատկանիշներով: Չնայած ակնհայտ հարմարությանը, մեթոդը որոշ չափով սուբյեկտիվ է և կարող է բերել սխալների:

- Իմունոգենետիկական մեթոդ՝ ավելի բարդ մեթոդ է, հիմնված է արյան խմբերի անալիզի, արյան շիճուկի սպիտակուցների, էլկոնոցիտար հակազենների, ֆենիլթիոկարբամիդի նկատմամբ զգայունության և այլ անալիզների վրա: Եթե երկվորյակներից յուրաքանչյուրի այդ հատկանիշները չեն տարբերվում, այդ երկվորյակներին համարում են մոնոզիգոտ:

- Դերմատոգլիֆիկայի մեթոդն ուսումնասիրում է մատների, ձեռքերի ափերի, ոտնաթաթերի պապիլյար նախշերը: Այդ հատկանիշները խիստ անհատական են, չեն փոփոխվում մարդու կյանքի ընթացքում և օգտագործվում են անձի ինքնությունը որոշելու համար: Դերմատոգլիֆիկ ցուցանիշների նմանությունը մոնոզիգոտ երկվորյակների մոտ ավելի բարձր է համեմատած դիզիգոտների հետ:

- Մոնոզիգոտ երկվորյակների մեթոդն ըստ ուսումնասիրվող հատկանիշի, ներառում է նաև, մոնո- և դիզիգոտային երկվորյակների խմբերի համադրումը:

Եթե որևէ մի հատկանիշ առկա է մեկ զույգի երկու երկվորյակների մոտ, ապա այդ զույգը կոչվում է կոնկորդանտային, իսկ եթե երկվորյակներից միայն մեկի մոտ է առկա, ապա երկվորյակների զույգը կոչվում է դիսկորդանտային (կոնկորդանտություն-նմանության աստիճան, դիսկորդանտություն-տարբերության աստիճան):

Մոնո և դիզիգոտային երկվորյակների համադրման ընթացքում զույգային կոնկորդանտության գործակիցը ( $Kn$ ) (աղյուսակ 4) արտահայտվում է միավորի մասնաբաժնով կամ տոկոսներով և հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևով.

$$Kn = \frac{C}{C + D} ,$$

որտեղ  $C$ -ն կոնկորդանտ զույգերի քանակն է,  $D$ -ն դիսկորդանտ զույգերի քանակն է:

Մոնո- և դիզիգոտային երկվորյակների մոտ զույգերի կոնկորդանտության համեմատությունը թույլ է տալիս եզրակացություն անել այս կամ այն հատկանիշի կամ հիվանդության զարգացման համար ժառանգականության և միջավայրի դերի մասին: Ընդ որում, ելնում են այն ենթադրությունից, որ եթե կոնկորդանտության աստիճանը մոտավորապես նույնն է մոնոզիգոտների և դիզիգոտների մոտ, համարվում է, որ հատկանիշի ձևավորումը մեծապես պայմանավորված է միջավայրի գործոններով:

Եթե ուսումնասիրվող հատկանիշի զարգացմանը մասնակցում են և՛ գենետիկական, և՛ միջավայրի գործոնները, ապա մոնոզիգոտ երկվորյակների մոտ դիտվում են որոշակի ներզույգային տարբերություններ: Այդ դեպքում մոնո և դիզիգոտային երկվորյակների միջև կոնկորդանտության աստիճանի տարբերությունները կնվազեն:

Այս կամ այն հատկանիշի զարգացման գործում ժառանգականության և միջավայրի դերի քանակական գնահատականի համար օգտագործվում են ժառանգման գործակիցը, որը հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևով.

$$H = \frac{K_n U_2 - K_n \Gamma_2}{100 - K_n \Gamma_2},$$

որտեղ  $H$ -ժառանգման գործակիցն է,  $K_n$ -ն զույգային կոնկորդանտության գործակիցը մոնոգիգոտ ( $U_2$ ) և դիգիգոտ ( $\Gamma_2$ ) երկվորյակների խմբերում:

$H$ -ի արժեքներից դատելով՝ կարելի է որոշել հատկանիշի զարգացման համար գենետիկական և միջավայրի գործոնների ազդեցության աստիճանը: Օրինակ, եթե  $H$ -ի արժեքը մոտ է  $0$ -ի, ուրեմն հատկանիշի զարգացումը պայմանավորված է միայն արտաքին միջավայրի գործոններով:

*Աղյուսակ 3*

*Մոնոգիգոտ ( $U_2$ ) և դիգիգոտ ( $\Gamma_2$ ) երկվորյակների որոշ հատկանիշների և հիվանդությունների կոնկորդանտության օրինակներ, %*

| <b>Հատկանիշներ</b>         | <b><math>U_2</math></b> | <b><math>\Gamma_2</math></b> |
|----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Աչքերի, մազերի գույնը      | 99.5                    | 28.0                         |
| Շրթունքների, ականջների ձևը | 100.0                   | 65.0                         |
| Պապիլյար գծերը             | 92.0                    | 40.0                         |
| Մանիակալ դեպրեսիվ պսիխոզ   | 73.1                    | 15.2                         |
| Շիզոֆրենիա                 | 67.0                    | 12.1                         |
| Էպիլեպսիա                  | 60.8 (37.2)             | 12.3 (1.8)                   |
| Շաքարախտ                   | 84.0 (58.0)             | 37.0 (20.0)                  |
| Տուբերկուլյոզ              | 66.7                    | 23.0                         |
| Ռևմատիզմ                   | 47.3                    | 17.3                         |
| Միջին ականջի բորբոքում     | 30.1                    | 9.8                          |
| Ծուղթաթություն             | 45.5                    | 18.2                         |
| Ազդրի բնածին հոդախախտ      | 41.4                    | 2.8                          |
| Կարմրուկ                   | 97.4                    | 35.7                         |
| Զրծաղիկ                    | 97.7                    | 92.0                         |
| Քուրեշ                     | 56.4                    | 11.2                         |

H-ի 1-ից մինչև 0,7 արժեքների դեպքում հատկանիշի և հիվանդության զարգացման գործում գերակշռող են ժառանգական գործոնները, իսկ H-ի 0,4 - 0,7-ի արժեքների սահմաններում հատկանիշը զարգանում է արտաքին միջավայրի գործոնների ազդեցության տակ՝ գենետիկական հակվածության առկայության դեպքում (աղյուսակ 5):

Բերենք մի քանի օրինակներ: Ինչպես արդեն նշվել է, մարդու արյան խմբերը ամբողջովին պայմանավորված են գենոտիպով և չեն փոխվում միջավայրի ազդեցությամբ: Ժառանգման գործակիցը հավասար է 100%-ի: Որոշ ձևաբանական հատկանիշներով (քթի, հոնքերի, շրթունքների, ականջների ձևով, աչքերի, մազերի, մաշկի գույնով) մոնոգիգոտ երկվորյակները կոնկորդանտ են 97-100%-ով, իսկ դիգիգոտ երկվորյակները՝ կախված հատկանիշից՝ 20-70%-ով: ՄԶ-ի կոնկորդանտությունը շիզոֆրենիայով հիվանդացածների մոտ 70% է, իսկ ԴԶ-ի մոտ՝ 13%:

$$H = \frac{(70 - 13)}{(100 - 13)} = 0.65 \text{ կամ } 65 \%:$$

Տվյալ դեպքում գերակշռում են գենետիկական գործոնները, բայց զգալի դեր են խաղում նաև միջավայրի պայմանները:

Երկվորյակային մեթոդի օգնությամբ է որոշվում գենոտիպի և միջավայրի նշանակությունը մեծաթիվ ինֆեկցիոն հիվանդությունների պաթոգենեզում: Այսպես, կարմրուկով հիվանդանալու դեպքում առաջատար նշանակություն ունեն ինֆեկցիոն գործոնները, իսկ թոքախտային ինֆեկցիայի դեպքում զգալի ներգործություն ունի գենոտիպը: Երկվորյակների հետ կատարվող հետազոտությունները կօգնեն պատասխանել այնպիսի հարցերին, ինչպիսիք են մարդու կյանքի տևողության վրա ժառանգական և միջավայրային գործոնների ազդեցությունը, օժտվածության զարգացումը, դեղորայքային պրեպարատների նկատմամբ զգայունությունը և այլն: Ներկայումս մարդու գենետիկայում երկվորյակային մեթոդը կիրառվում է գենետիկական վերլուծության այլ մեթոդների հետ զուգակցված:

Երկվորյակային մեթոդով պարզված մարդու որոշ  
հատկանիշների ժառանգումը

| Հատկանիշ                                                 | Ժառանգման գործակիցը |
|----------------------------------------------------------|---------------------|
| Մարմնի կառուցվածք                                        | 0.81                |
| Հասակը նստած վիճակում                                    | 0.76                |
| Քաշը                                                     | 0.78                |
| Գլխային գործակից                                         | 0.75                |
| Մենտալ հասակը՝ ըստ Բինեի                                 | 0.65                |
| IQ-ն՝ ըստ Բինեի                                          | 0.68                |
| IQ-ն՝ ըստ Օտիսի                                          | 0.80                |
| Վերբալ հատկություններ                                    | 0.68                |
| Թվաբանական ընդունակություններ                            | 0.12                |
| Բնական գիտությունների նկատմամբ<br>ընդունակություններ     | 0.34                |
| Ընդունակություններ պատմության և<br>գրականության նկատմամբ | 0.45                |
| Ուղղագրական ընդունակություններ                           | 0.53                |
| Ոտքով թակելու արագությունը                               | 0.50                |

### 3.1. Գործնական աշխատանք

#### Առաջադրանք 1. Լուծել խնդիրները.

1. Վերլուծել աղյուսակի տվյալները և գնահատել ժառանգականության և միջավայրի դերը նշված հիվանդությունների համար: Հաշվել ժառանգելիության գործակիցը (H) և միջավայրի ազդեցությունը (աղյուսակ 5)(E):

Աղյուսակ 5

| Հիվանդությունը  | Կոնկորդանտությունը, % |      |
|-----------------|-----------------------|------|
|                 | ՄՁ                    | ԴՁ   |
| շաքարախտ        | 84                    | 37   |
| Էնդեմիկ զորբ    | 71                    | 70   |
| ռախիտ           | 88                    | 22   |
| Էկզեմա          | 28,6                  | 8    |
| բարորակ ուռուցք | 20                    | 12,7 |

2. Վերլուծել աղյուսակի տվյալները և գնահատել ժառանգականության և միջավայրի դերը նշված հիվանդությունների համար: Հաշվել ժառանգելիության գործակիցը (H) և միջավայրի ազդեցությունը (աղյուսակ 6) (E):

Աղյուսակ 6

| Հիվանդությունը    | Կոնկորդանտությունը, % |      |
|-------------------|-----------------------|------|
|                   | ՄՁ                    | ԴՁ   |
| կարմրուկ          | 97,4                  | 95,7 |
| կապույտ հազ       | 97,1                  | 92,0 |
| քութեշ            | 54,6                  | 47,1 |
| դիֆտերիա          | 50,0                  | 37,7 |
| անգինա            | 51,1                  | 39,7 |
| թոքերի բորբոքում  | 32,3                  | 18,2 |
| պոլիոմելիտ        | 35,7                  | 6,1  |
| պալարախտ          | 32,8                  | 20,6 |
| ռևմատիզմ          | 26,0                  | 10,5 |
| ինֆեկցիոն հեպատիտ | 45,5                  | 18,2 |
| խոզուկ            | 82,0                  | 74,0 |

## **4. Պոպուլյացիոն (տեղախմբային) վիճակագրական մեթոդ**

Գենետիկայում պոպուլյացիա նշանակում է որոշակի արեալ (տարածություն) զբաղեցնող, ընդհանուր գենոֆոնդ ունեցող ու ազատորեն խաչասերվող առանձնյակների ամբողջությունը (գենոֆոնդը՝ տվյալ պոպուլյացիայի գեների ամբողջականությունն է): Պոպուլյացիոն գենետիկան ուսումնասիրում է պոպուլյացիաների գենետիկական կառուցվածքը, նրանց գենոֆոնդը, գենետիկական կառուցվածքի կայունությունը և փոփոխությունը պայմանավորող գործոնները:

Բժշկական գենետիկայում պոպուլյացիոն վիճակագրական մեթոդը կիրառվում է բնակչության ժառանգական հիվանդությունների, տարբեր պոպուլյացիաների նորմալ և պաթոլոգիական գեների, գենոտիպերի ուսումնասիրման համար:

Պոպուլյացիոն վիճակագրական մեթոդը թույլ է տալիս ուսումնասիրել.

- պոպուլյացիայում գեների և ժառանգական հիվանդությունների հաճախականությունը,
- մուտացիոն գործընթացները,
- ժառանգական հակվածությամբ հիվանդությունների առաջացման մեջ ժառանգականության և միջավայրի դերը,
- մի շարք հատկանիշների ֆենոտիպիկ պոլիմորֆիզմի ձևավորման մեջ ժառանգական և միջավայրային գործոնների դերը:

Պոպուլյացիոն վիճակագրական մեթոդի կիրառումը ներառում է պոպուլյացիայի ճիշտ ընտրություն, նյութի հավաքում և ստացված արդյունքների վիճակագրական վերլուծություն: Մեթոդի հիմքում ընկած է 1908 թ. անգլիացի մաթեմատիկոս Զ. Հարդիի և գերմանացի բժիշկ Վ. Վայնբերգի կողմից իդեալական պոպուլյացիայի համար սահմանված օրինաչափությունը, որն անվանում են Հարդի-Վայնբերգի օրենք:

Իդեալական պոպուլյացիայի համար բնորոշ են հետևյալ առանձնահատկությունները. մեծ թվակազմը, ազատ խաչասերումը (պանմիքսիան), ընտրության և մուտացիոն գործընթացների բացակայությունը,

պոպուլյացիայից դուրս և դեպի ներս ուղղված միգրացիաների բացառումը: Հարդի-Վայնբերգի օրենքի համաձայն՝ իդեալական պոպուլյացիայում դոմինանտ հոմոզիգոտների (AA), հետերոզիգոտների (Aa) և ռեցեսիվ հոմոզիգոտների (aa) հարաբերակցությունը սերնդեսերունդ մնում է նույնը: Ազգակցական ամուսնությունները, մուտացիաները, գենների դրեյֆը, ընտրությունը, միգրացիաները առաջացնում են պոպուլյացիայում գենոտիպերի քանակների հարաբերակցության խախտում:

Տարբեր գենոտիպերի և ֆենոտիպերի քանակության հարաբերակցությունը պանմիկտիկ պոպուլյացիաներում որոշվում է Նյուտոնի բինոմի բանաձևով.

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2;$$

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

որտեղ **p**-ն **A** դոմինանտ ալելի հաճախականությունն է, **q**-ն՝ **a** ռեցեսիվ ալելի հաճախականությունը, **p<sup>2</sup>** - **AA** գենոտիպի (դոմինանտ ալելով հոմոզիգոտների) հաճախականությունը, **q<sup>2</sup>** - **aa** գենոտիպի (ռեցեսիվ ալելով հոմոզիգոտների) հաճախականությունը:

|                          |                         |                         |                         |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Առաջին սերնդի ֆենոտիպեր  | Դոմինանտ x Դոմինանտ     |                         |                         |
| Առաջին սերնդի գենոտիպեր  | Aa                      | x                       | Aa                      |
| Պատահական բեղմնավորում   | Գամետներ                | A<br>(p)                | a<br>(q)                |
|                          | A<br>(p)                | AA<br>(p <sup>2</sup> ) | Aa<br>(pq)              |
|                          | a<br>(q)                | Aa<br>(pq)              | aa<br>(q <sup>2</sup> ) |
| Երկրորդ սերնդի գենոտիպեր | AA<br>(p <sup>2</sup> ) | 2Aa<br>(2pq)            | aa<br>(q <sup>2</sup> ) |
| Երկրորդ սերնդի ֆենոտիպեր | Դոմինանտ հոմոզիգոտ      | Դոմինանտ հետերոզիգոտ    | Ռեցեսիվ հոմոզիգոտ       |

**Նկ. 63 Պեննետի ցանց**



Հարդի-Վայնբերգի բանաձևը կարելի է հեշտությամբ ստանալ Պեն-նետի ցանցի օգնությամբ (նկար 63):

Քանի որ գամետներից յուրաքանչյուրը կրում է ալելներից միայն մեկը՝ **A**-ն կամ **a**-ն, ուստի նրանց հաճախականությունների գումարը հավասար կլինի մեկի՝

$$p + q = 1:$$

Այդ դեպքում գենոտիպերի հաճախականությունը կլինի.

$$(pA + qa)^2 = p^2 AA + 2pq Aa + q^2 aa = 1:$$

Եթե պոպուլյացիայում տվյալ գենի երեք ալելները ներկայացված են **p**, **q** և **r** հաճախականությամբ, ապա գենոտիպերի հաճախականությունը կլինի.

$$(p + q + r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr = 1:$$

Համաձայն Հարդի-Վայնբերգի օրենքի՝ (**AA**) դոմինանտ հոմոզիգոտների հաճախականությունը հավասար է դոմինանտ ալելի հանդիպման քառակուսուն, (**Aa**) հետերոզիգոտների հաճախականությունը՝ դոմինանտ և ռեցեսիվ ալելների հանդիպման կրկնակի արտադրյալին, (**aa**) ռեցեսիվ հոմոզիգոտների հաճախականությունը հավասար է ռեցեսիվ ալելի հանդիպման քառակուսուն: Այսպիսով, պոպուլյացիոն վիճակագրական մեթոդը հնարավորություն է տալիս որոշել պոպուլյացիայի գենետիկական կառուցվածքը:

**Գեների դրեյֆը** արտահատվում է ալելների հաճախականության պատահական փոփոխություններով: Մարդու պոպուլյացիաներում որպես գեների դրեյֆի օրինակ կարելի է նշել «ցեղի նահապետի (հիմնադրի) էֆեկտը»: Այն դիտվում է, երբ պոպուլյացիայի կառուցվածքը ձևավորվում է սահմանափակ ընտանիքների ալելներից: Այդպիսի պոպուլյացիաներում հաճախ նկատվում է պատահական դրեյֆի հետևանքով պահպանված անոմալ գեների մեծ հաճախականություն: Եվրոպայում և Ճապոնիայում ռեզուս բացասական արյամբ մարդկանց տարբեր հաճախականությամբ (համապատասխանաբար 14% և 1%) հանդիպման, ինչպես նաև երկրագնդի բնակչության տարբեր խմբերի մոտ ժառանգական հիվանդությունների անհամաչափ տարածման պատճառը կա-

րող է գեների դրեյֆը լինել: Օրինակ, Շվեդիայի որոշ պոպուլյացիաներում լայնորեն տարածված է պատանեկան ամավրոտիկ ապուշության գենը, Հարավային Աֆրիկայում՝ պորֆիրիայի գենը, Շվեյցարիայում՝ ժառանգական խլության գենը և այլն:

Այսպիսով, գեների դրեյֆը մի կողմից հանգեցնում է պոպուլյացիայի ներսում գենետիկական բազմազանության նվազմանը, մյուս կողմից՝ պոպուլյացիաների միջև տարբերությունների մեծացմանը և հատկանիշների տարամիտմանը: Վերջինս իր հերթին կարող է տեսակառաջացման հիմք ծառայել:

Մոտ ազգականների միջև ամուսնությունները (**ինբրիդինգը**) զգալիորեն ազդում են պոպուլյացիայի կազմի վրա: Շատ երկրներում այդպիսի ամուսնությունները արգելված են՝ ժառանգական արատներով երեխաների ծնվելու մեծ հավանականության պատճառով: Ունենալով ընդհանուր ծագում, ազգականները կարող են միևնույն ռեցեսիվ պաթոլոգիկ գենի կրողը լինել, և երկու առողջ հետերոզիգոտների ամուսնության դեպքում հիվանդ երեխաների ծնվելու հավանականությունը մեծանում է:

Նոր գեներ կարող են մուտք գործել պոպուլյացիա **միգրացիայի (գեների հոսքի)** արդյունքում, երբ առանձնյակները մի պոպուլյացիայից անցնում են մյուսը և խաչասերվում են տվյալ պոպուլյացիայի ներկայացուցիչների հետ: Իրական պոպուլյացիաները հազվադեպ են լրիվ մեկուսացված լինում: Միգրացիան բերում է հիմնական պոպուլյացիաներում և ներգաղթողների մեջ ալելների հաճախականության փոփոխման: Լոկալ (տեղային) պոպուլյացիաներում ալելների հաճախականությունը կարող է փոփոխվել, եթե հնաբնականների և նորեկների ալելների ելքային հաճախականությունները տարբեր են:

ԱՄՆ-ում սպիտակամորթների և սևամորթների խառն ամուսնություններից ծնված սերունդը համարվում է սևամորթ բնակչություն: Ֆ. Այալայի և Զ. Կայգերի տվյալների (1988) համաձայն՝ սպիտակամորթ բնակչության ռեզուս-գործոնը կարգավորող ալելի հաճախականությունը կազմում է 0,028: Այն աֆրիկյան ցեղերում, որոնցից առաջացել է ժամանակակից սևամորթ բնակչությունը, այդ ալելի հաճախականու-

թյունը կազմում է 0,630: Ժամանակակից սևամորթների նախնիները Աֆրիկայից դուրս են բերվել 300 տարի (մոտ 10 սերունդ) առաջ: Ժամանակակից սևամորթ բնակչության մոտ այդ ալելի հաճախականությունը կազմում է 0,446: Այսպիսով, սպիտակ բնակչությունից գեների հոսքը դեպի սևամորթները կազմել է 3,6%՝ մեկ սերնդի ընթացքում: Տասը սերունդից հետո աֆրիկյան նախնիների գեների չափաբաժինը կազմում է ԱՄՆ-ի ժամանակակից սևամորթ բնակչության գեների 0,694-ը: Գեների մոտ 30%-ը ամերիկյան սևամորթները ժառանգել են սպիտակ բնակչությունից: Ակնհայտ է, գեների հոսքը սպիտակամորթ և սևամորթ բնակչության միջև զգալի է եղել:

Պոպուլյացիաների գենետիկական կառուցվածքի վրա ազդում են նաև **մուտացիոն գործընթացը** և **ընտրությունը**: Որպես էվոլյուցիայի գործոն՝ մուտացիաներն ապահովում են նոր ալելների հոսքը դեպի պոպուլյացիա: Գենոտիպի փոփոխման տեսակետից մուտացիաները լինում են գենային, քրոմոսոմային և գենոմային: Գենային մուտացիաները կարող են լինել ուղղակի ( $A > a$ ) և հակադարձ ( $a > A$ ): Ուղղակի մուտացիաների առաջացման հաճախականությունն ավելի բարձր է, քան հակադարձ մուտացիաներինը: Նույն գեները կարող են բազմաթիվ անգամ մուտացիայի ենթարկվել: Բացի դրանից, միևնույն գենը կարող է փոփոխվել մի քանի ալելային վիճակների, առաջացնելով բազմակի ալելների շարք: Հեմոֆիլիա, ռետինոբլաստոմա, պիգմենտային քսերոդերմա և այլ ծանր հիվանդություններ առաջացնող մուտացիաների հաճախականության ուսումնասիրությունը հիմք է տալիս ասելու, որ առանձին գեների պաթոլոգիական մուտացիաների առաջացման հաճախականությունը մեկ սերնդի ընթացքում կազմում է 1-2 100 հազար գամետի համար: Հաշվի առնելով մարդու գեների ընդհանուր (25000-ին մոտ) քանակը՝ մուտացիաների գումարային քանակը փոքր թիվ չի կազմում: Մուտացիաների հաճախականությունը կարող է մեծանալ օրգանիզմի վրա որոշ ֆիզիկական և քիմիական մուտագենների ազդեցության դեպքում:

Մուտագեն հատկություններով կարող են օժտված լինել արդյունաբերական թույները, ինսեկտիցիդները, հերբիցիդները, սննդային հա-

վելանյութերը և դեղորայքը: Մուտագեն ազդեցություն ունեն նաև կան-  
ցերոգեն (քաղցկեղածին) նյութերի մեծ մասը: Բացի դրանից, որոշ կեն-  
սաբանական գործոններ, օրինակ՝ վիրուսներ, կենդանի վակցինաներ,  
նուկլեինաթթուներ կարող են ունենալ մուտագեն հատկություններ: Հզոր  
մուտագեններ են նաև ճառագայթների տարբեր տեսակները (ռենտ-  
գենյան և գամմա ճառագայթներ, նեյտրոններ և այլն):

Պոպուլյացիայի գենետիկական կառուցվածքը խաթարող գործոն-  
ներից է նաև **բնական ընտրությունը**, որն առաջացնում է գենոֆոնդի  
ուղղորդված փոփոխություն՝ պոպուլյացիային ավելի քիչ հարմարված  
անձանց դուրս մղելու կամ նրանց պտղաբերությունը նվազեցնելու ճա-  
նապարհով: Այդ երևույթը կարելի է ուսումնասիրել դոմինանտ պաթոլո-  
գիայի՝ ախոնդրոպլազայի (թզուկության) օրինակով: Այդ հիվանդությու-  
նը լավ ուսումնասիրված է Դանիայի պոպուլյացիաներում: Հիվանդներն  
ունեն ցածր կենսունակություն և մահանում են մանուկ հասակում, այ-  
սինքն՝ բնական ընտրության ճանապարհով հեռացվում են պոպուլյա-  
ցիայից: Ողջ մնացած թզուկները հազվադեպ են ամուսնանում և քիչ  
երեխաներ են ունենում: Վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ախոնդրոպ-  
լազայի գեների մոտ 20%-ը չի փոխանցվում ծնողներից զավակներին,  
իսկ այդ գեների 80%-ը դուրս են բերվում պոպուլյացիաներից: Այստե-  
ղից կարելի է հետևություն անել, որ ախոնդրոպլազան մեծ ազդեցու-  
թյուն չունի պոպուլյացիայի կառուցվածքի վրա:

Մուտանտ գենոտիպերի մեծամասնությունն ունեն ցածր սելեկցիոն  
արժեք և ընտրության առարկա են դառնում: Վ. Մակյուսիկի տվյալնե-  
րով (1968)՝ մուտանտների ընդհանուր թվի 15%-ը մահանում են նախքան  
ծնվելը, 3%-ը մահանում են՝ չհասնելով սեռական հասունության, 20%-ը՝  
մինչ ամուսնությունը, իսկ 10%-ի մոտ ամուսնությունն անպտուղ է:

Սակայն մի շարք դեպքերում պաթոլոգիական գենը հետերոզիգոտ  
վիճակում կարող է ավելացնել անձի կենսունակությունը: Դա կարելի  
է դիտել մանգաղաձև անեմիայի օրինակի վրա: Այդ հիվանդությունը  
տարածված է Աֆրիկայի և Ասիայի երկրներում: HbS ալելով հոմոզիգոտ  
մարդիկ կրում են HbS ալելով պայմանավորված հեմոգլոբինի մուտանտ  
ձևը: HbSHbS հոմոզիգոտները մահանում են՝ չհասնելով սեռական հա-

սունության: HbAHbS հետերոզիգոտները ավելի կայուն են մալարիայի նկատմամբ, քան նորմալ HbAHbA և HbSHbS հոմոզիգոտները: Այդ պատճառով հիվանդության տարածման շրջաններում հետերոզիգոտներն ընտրության առավելություն ունեն: Այն շրջաններում, որտեղ մալարիա չի եղել, HbAHbA հոմոզիգոտներն ունեն հետերոզիգոտներին հավասար հարմարվողականություն: Այդ դեպքում ընտրությունն ուղղված է ռեցեսիվ հոմոզիգոտների դեմ: Գոյության պայմաններին հարմարվելու «գինը» գենետիկական բեռն է, այսինքն՝ պոպուլյացիաներում վնասակար մուտացիաների կուտակումը:

Միևնույն հատկանիշը նույն գենն ունեցող որոշ օրգանիզմներում կարող է դրսևորվել, մյուսներում՝ բացակայել: Գենի ֆենոտիպային դրսևորման քանակական ցուցանիշը կոչվում է **պենետրանտություն**: Պենետրանտությունը բնորոշում է ֆենոտիպում տվյալ գենը դրսևորող առանձնյակների տոկոսը առանձնյակների այն ընդհանուր թվի նկատմամբ, որոնց մոտ այդ գենը կարող էր դրսևորվել (եթե հաշվի է առնվում ռեցեսիվ գենը, ապա հոմոզիգոտներում, իսկ եթե դոմինանտը՝ ապա դոմինանտ հոմոզիգոտներում և հետերոզիգոտներում): Եթե գենը դրսևորվում է բոլոր առանձնյակների մոտ, ապա այն ունի 100% պենետրանտություն (կամ լրիվ պենետրանտություն), մնացած դեպքերում խոսում են ոչ լրիվ պենետրանտության մասին: Օրինակ՝ մարդու որոշ ժառանգական հիվանդություններ զարգանում են արատավոր գենը կրող առանձնյակների միայն մի մասի մոտ: Գենի ոչ լրիվ պենետրանտությունը պայմանավորված է գեների գործունեության մոլեկուլային մակարդակից մինչև ամբողջական օրգանիզմի հատկությունների ձևավորումը ընթացող պրոցեսների բազմաստիճանությամբ և բարդությամբ:

## 4.1. Գործնական աշխատանք

Աշխատանքի նպատակը պոպուլյացիայում որևէ ալելը կրող տարբեր գենոտիպերով մարդկանց քանակական հարաբերության և տարբեր ալելների հանդիպման հավանականության պարզումն է:

**Առաջադրանք 1.** Մոդելավորել ազատ խաչասերվող պոպուլյացիա և գնահատել նրա գենետիկական կառուցվածքը և մի քանի սերունդների ընթացքում գենետիկական հավասարակշռությունը:

Պայմանականորեն գամետները ներկայացվում են սովորաբար շրջանների տեսքով: Մուգ գույնի շրջանը նշանակում է A դոմինանտ ալելը, սպիտակը՝ a ռեցեսիվ ալելը: Յուրաքանչյուր ենթախումբ ստանում է երկուական պարկ, որոնցում կա 100-ական «գամետ», մեկում՝ «ծվաբջիջները», մյուսում՝ «սպերմատոզոիդները»: Այսպես օրինակ՝ A – 30 շրջան, իսկ a – 70 շրջան, ընդամենը՝ 100 շրջան յուրաքանչյուր պարկում: Պանմիքսիան նմանակելու նպատակով առաջին ուսանողը պատահականության սկզբունքով հանում է մեկական շրջան «ծվաբջիջների» պարկից, երկրորդ ուսանողը պատահականության սկզբունքով հանում է մեկական շրջան «սպերմատոզոիդների» պարկից, երրորդ ուսանողը գրանցում է գենոտիպերի ստացված համադրությունները աղյուսակ 7-ում:

Աղյուսակ 7

Գենոտիպերի և ալելների թիվը մոդելային պոպուլյացիայում

| Սերունդը       | Գենոտիպերի թիվը |    |    | Ընդամենը | $\chi^2$ | Ալելների հաճախականությունը |    |
|----------------|-----------------|----|----|----------|----------|----------------------------|----|
|                | AA              | Aa | aa |          |          | pA                         | qa |
| I տարբերակ S=0 |                 |    |    |          |          |                            |    |
| F <sub>1</sub> |                 |    |    |          |          |                            |    |
| F <sub>2</sub> |                 |    |    |          |          |                            |    |
| F <sub>3</sub> |                 |    |    |          |          |                            |    |
| $\bar{X}$      |                 |    |    |          |          |                            |    |

|                       |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| II տարբերակ           |  |  |  |  |  |  |  |
| $S=-1 \rightarrow aa$ |  |  |  |  |  |  |  |
| $F_1$                 |  |  |  |  |  |  |  |
| $F_2$                 |  |  |  |  |  |  |  |
| $F_3$                 |  |  |  |  |  |  |  |
| $F_4$                 |  |  |  |  |  |  |  |
| $F_5$                 |  |  |  |  |  |  |  |
| $F_6$                 |  |  |  |  |  |  |  |

Մոդելավորման երկրորդ տարբերակում աշխատանքը հարկավոր է շարունակել մինչև գենոտիպերի թվի կրկնվելը, որը կվկայի պոպուլացիայում նոր գենետիկական հավասարակշռության մասին: Այնուհետև հաշվվում է գործնականորեն ստացված և տեսականորեն սպասվող տվյալների համապատասխանության ցուցանիշը՝  $\chi^2$ - ին: Օգտվում ենք Պեննետի ցանցից:  $p^2AA$  0,09 - ն համապատասխանում է 100-ից 9-ը  $AA$  գենոտիպի,  $pqAa$  0,42 -ը՝ 100-ից 42-ը  $Aa$  գենոտիպի և  $q^2aa$  0,49-ը՝ 100-ից 49-ը  $aa$  գենոտիպի ստացվելու հետ:

|          |   |              |              |
|----------|---|--------------|--------------|
| ♀        | ♂ | $pA$ 0,3     | $qa$ 0,7     |
|          |   | $p^2AA$ 0,09 | $pqAa$ 0,21  |
| $pA$ 0,3 |   |              |              |
| $qa$ 0,7 |   | $pqAa$ 0,21  | $q^2aa$ 0,49 |

Այնուհետև կազմում են աղյուսակ  $\chi^2$  հաշվելու համար (ասյուսակ 8):

Աղյուսակ 8

|                                 | Գենոտիպերի թիվը |      |      |      |
|---------------------------------|-----------------|------|------|------|
|                                 | $AA$            | $Aa$ | $aa$ | Ընդ. |
| Ընդունենք գործնականում ստացվածը | 12              | 36   | 52   | 100  |
| Տեսականորեն սպասվողը            | 9               | 42   | 49   | 100  |
| Շեղումը ( $d$ )                 | +3              | -6   | +3   |      |
| $d^2$                           | 9               | 36   | 9    |      |

$\chi^2_{\text{գործն.}} = \sum d^2/q = 9:9 + 36:42 + 9:49 = 1 + 0,85 + 0,18 = 2,03$  ;  $n' = 2$   
 և  $P = 0,05$  դեպքում: Քանի որ  $\chi^2_{\text{գործն.}} < \chi^2$  աղյուսակային 5,99 արժեքից, հետևում է, որ տվյալները հավաստի չեն տարբերվում: Հետևաբար ազատ խաչասերվող պոպուլյացիայում պահպանվում է ալելների սկզբնական (pA – 0,3 և qa – 0,7) հաճախականությունը:

## Խնդիրների լուծման օրինակներ

**Խնդիր №1.** Թեյ-Սաքսի հիվանդությունը պայմանավորված է աուտոսոմային ռեցեսիվ ալելով: Այս հիվանդության բնորոշ հատկանիշներն են մտավոր հետամնացությունը և կուրությունը: Հիվանդները մահանում են չորս տարեկանում: Նորածինների մոտ հիվանդների հաճախությունը կազմում է  $10 \times 10^{-6}$ : Ելնելով Հարդի-Վայնբերգի բանաձևից հաշվել ալելների և հետերոզիգոտների հաճախությունը:

Լուծում. Դոմինանտ A ալելի հաճախականությունը նշանակենք p տառով, a ալելինը՝ q տառով: Նորածինների մոտ նշված հիվանդության հաճախությունը կլինի  $q^2$ : Հետևաբար  $q = \sqrt{10^{-5}} = 0,003$ , A դոմինանտ գենի հաճախականությունը կլինի  $A = 1 - 0,003 = 0,997$ , իսկ հետերոզիգոտների հաճախականությունը հավասար կլինի  $2pq = 2 \times 0,003 \times 0,997 = 0,006$ :

**Խնդիր №2.** Ակատալազիան ռեցեսիվ գենով պայմանավորված հիվանդություն է, առաջին անգամ հայտնաբերվել է Ճապոնիայում: Ըստ այդ գենի՝ հետերոզիգոտ առանձնյակների մոտ նկատվում է արյան մեջ կատալազա ֆերմենտի քանակի նվազում: Հիրոսիմա և Նագասակի քաղաքների բնակչության 0,09%-ը հետերոզիգոտ է, ըստ այդ գենի, իսկ Ճապոնիայի մնացած բնակչության՝ 1,4%-ը: Ելնելով Հարդի-Վայնբերգի օրենքից հաշվել ռեցեսիվ ալելի հաճախականությունը 1) Հիրոսիմա և Նագասակի քաղաքներում, 2) Ճապոնիայի մնացած բնակչության մոտ:

Լուծում. Հիրոսիմա և Նագասակի քաղաքներում  $2pq = 0,0009$ , սակայն  $p = 1 - q$ , որտեղից  $2pq = 2q(1 - q) = 2q - 2q^2 = 0,0009$ : Ստացանք քառակուսի հավասարում.  $2q^2 - 2q + 0,0009 = 0$ , այն լուծելով ստանում ենք



$$x = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} = \frac{2 \pm \sqrt{4 - 0,0072}}{4} = \frac{2 \pm 1,9982}{4}$$

գտանք, որ  $q=0,00045$ ,  $p=0,99955$ :

Խնդիրը կարելի է լուծել նաև այլ ճանապարհով: Քանի որ 2 pq-ն շատ փոքր է, փոքր է նաև q-ն, իսկ p-ն մոտ է մեկին, հետևաբար  $2q \approx 2pq \approx 0,0009$ , իսկ  $q \approx 0,00045$ : Ճապոնիայի մնացած բնակչության մոտ  $2pq=0,014$ ;  $2q \approx 0,014$ ; որտեղից  $q \approx 0,007$ ,  $p \approx 0,993$ :

## Առաջադրանք 2. Լուծել հետևյալ խնդիրները

1. ԱՄՆ-ի բնակչության 70%-ը զգում է ֆենիլթիոկարբամիդի (ՖԹԿ) դառը համր: Դրանք կոչվում են «զգացողներ», մյուս 30%-ը «չզգացողներ» են: «Չզգացողների» միջև բոլոր ամուսնությունների դեպքում սերունդը ստացվում է «չզգացող»: Այս հատկանիշը պայմանավորված է սեռին չշրթայակցված զույգ գեներով, որոնցից մեկը լրիվ դոմինանտ է և ցուցաբերում է պենետրանտություն (առանձնյակը կարող է կրել գենը, սակայն այն ֆենոտիպորեն կարող է չդրսևորվել: Դիցուք՝ հատկանիշն ունի 70% պենետրանտություն, սա նշանակում է, որ գենը կրողների 70% -ի մոտ է հանդես գալիս):

ա) Այս երկու գեներից ո՞րն է դոմինանտ:

բ) «Չզգացողների» և «չզգացողների» միջև ամուսնությունների ո՞ր մասը չի կարող տալ «չզգացող» սերունդ:

գ) «Չզգացողները» և «չզգացողները» ո՞ր մասն են կազմում երկու «զգացողների» և երկու «չզգացողների» ամուսնությունների դեպքում:

2. Արյան MN խմբերը ժառանգվում են ABO համակարգի խմբերից անկախ: Մեզանից յուրաքանչյուրն ունի A, AB, B կամ O խմբի արյուն: Միևնույն ժամանակ M, N կամ MN խմբերից մեկը: ԱՄՆ-ի սպիտակամաշկ բնակչության 29,16%-ը ունի M խմբի արյուն, 49,58% -ը՝ MN, 21,26%-ը՝ N: Ստուգենք այն վարկածը, որ արյան այս խմբերը պայմա-

նավորված են թերի դոմինանտ զույգ (M և N) գեներով:

3. Ֆենիլկետոնուրեան կապված է ֆենիլալանինը թիրոզինի վերածող ֆերմենտի պակասի հետ: Հիվանդի արյան մեջ կուտակվում են ֆենիլալանին և ֆենիլպիրոլիսադոլաթթու, որի հետևանքով առաջանում է մտավոր թերզարգացում: ԱՄՆ-ի բնակչության մոտ ֆենիլկետոնուրեայի գենը (q) հանդիպում է 0.005, իսկ նորմալ գենը (p)՝ 0.995 հաճախականությամբ: Հարյուրից մեկ անհատը հետերոզիգոտ է՝  $2pq = 2 \times 0.005 \times 0.995 = 0.01$ : Որոշել հետերոզիգոտ ծնողներից իրար հետևից 3 առողջ կամ 3 հիվանդ երեխաներ ծնվելու հավանականությունը:

4. Ինչ տեղի կունենա Հարդի Վայնբերգի օրենքին ենթարկվող պոպուլյացիայի հետ 10 սերունդ հետո, եթե նրանում գենոտիպերի սկզբնական հարաբերությունը կազմում է 0,2AA : 0,4Aa : 0,4aa:

5. Պոպուլյացիայում դալտոնիզմը (գունակությունը) տղամարդկանց մոտ հանդիպում է 0,08 հաճախականությամբ: Այս արատը պայմանավորված է սեռի հետ շղթայակցված ռեցեսիվ ալելով: Որքան է կազմում կանանց մոտ բոլոր երեք գենոտիպերի հանդիպման հաճախականությունը:

6. Պոպուլյացիաներից մեկում, ըստ աուտոսոմ լոկուսի, առկա է 3 գենոտիպ հետևյալ հարաբերությամբ՝ 9/16 AA : 6/16 Aa : 1/16 aa: Արդյո՞ք տվյալ պոպուլյացիան գտնվում է գենետիկական հավասարակշռության վիճակում:

7. Ենթադրենք  $A \rightarrow a$  մուտացիայի հաճախականությունը կազմում է  $10^{-6}$ , ընդ որում, հակադարձ մուտացիաները բացակայում են: Ինչպիսին կլինի A ալելի հաճախականությունը 10, 1000, 100 000 սերունդ հետո:

8. Մարդու պոպուլյացիայում, ըստ տվյալ լոկուսի, կան երեք գենոտիպեր: 510 մարդուց կազմված խմբում գենոտիպերը հանդիպում են

հետևյալ քանակությամբ՝

|         |     |     |     |
|---------|-----|-----|-----|
| գենոտիպ | 1/1 | 1/2 | 2/2 |
| թիվ     | 34  | 391 | 85  |

1 և 2 թվերով նշված են երկու տիպերի ալելները: Պարզել ալելների հաճախականությունները:

9. A լուրսում ուղղակի մուտացիաներն ընթանում են  $2 \times 10^{-5}$ , իսկ հակադարձ մուտացիաները՝  $3 \times 10^{-7}$  հաճախականությամբ: Որքան են կազմում պոպուլյացիայում A և a ալելների սպասվող հաճախականությունները հավասարակշռության պայմաններում, եթե բացակայում են մյուս գործընթացները:

10. ABO համակարգի արյան խմբերի հաճախականությունները պոպուլյացիայում կազմում են՝ A=45%, B=13%, AB=6%, O=36%: Պարզել արյան խմբերը որոշող գենի ալելների հաճախականությունները:

11. Պողազրան (հողատապը) առաջանում է միզաթթվի փոխանակության խախտման հետևանքով, որի արդյունքում օրգանիզմում մեծանում է միզաթթվի խտությունը: Այն պայմանավորված է դոմինանտ աուտոսոմ գենով: Տղամարդկանց մոտ նրա պենետրանտությունը հավասար է 20%, կանանց մոտ՝ 0%:

1. Ինչպիսին է հետերոզիգոտ ծնողների երեխաների պոդագրայով հիվանդանալու հավանականությունը:

2. Ինչպիսին է պոդագրայով հիվանդանալու հավանականությունն ընտանիքում, որտեղ ծնողներից մեկը հետերոզիգոտ է, իսկ մյուսը նորմալ է ըստ ուսումնասիրվող հատկանիշի:

12. Շվեդ գենետիկների տվյալներով շիզոֆրենիայի որոշ ձևեր ժառանգվում են որպես աուտոսոմ դոմինանտ հատկանիշ: Ընդ որում՝ հոմոզիգոտների մոտ պենետրանտությունը կազմում է 100%, իսկ հետերոզիգոտների մոտ՝ 20%:

1. Որոշել ընտանիքում երեխաների հիվանդանալու հավանականությունը, որտեղ ամուսիններից մեկը հետերոզիգոտ է, իսկ մյուսը նորմալ ըստ ուսումնասիրվող հատկանիշի:

2. Որոշել ընտանիքում երեխաների հիվանդանալու հավանականությունը, որտեղ ծնողները հետերոզիգոտ են:

13. Ցանցաթաղանթի անգիոմատոզը (աչքի և գլխուղեղի համակարգային հիվանդությունների մի մաս, որն արտահայտվում է ցանցաթաղանթի նորագոյացմամբ, անոթների կտրուկ լայնացմամբ, նյարդային տարրերի դեգեներացիայով) ժառանգվում է որպես դոմինանտ աուտոսոմ հատկանիշ՝ 50% պենետրանտությամբ:

Որոշել հիվանդ երեխաների ծնվելու հավանականությունն ընտանիքում, որտեղ ծնողները հետերոզիգոտ են ըստ այդ հատկանիշի:

14. Գանգա-դիմային դիսոստոզը (կմախքային անոմալիաների խումբ) ժառանգվում է որպես աուտոսոմ դոմինանտ հատկանիշ՝ 50% պենետրանտությամբ:

Որոշել ընտանիքում երեխաների հիվանդանալու հավանականությունը, որտեղ ամուսիններից մեկը հետերոզիգոտ է, իսկ մյուսը նորմալ ըստ ուսումնասիրվող հատկանիշի:

15. Արախնոդակտիլիան (կամ Մարֆանի սինդրոմը) բնութագրվում է տարբեր անոմալիաների համատեղությամբ՝ կմախքի, աչքի և ներքին օրգանների: Այս հիվանդությունը ժառանգվում է որպես աուտոսոմ դոմինանտ հատկանիշ՝ 30% պենետրանտությամբ: Ձախլիկությունը ժառանգվում է որպես աուտոսոմ ռեցեսիվ հատկանիշ՝ լրիվ պենետրանտությամբ:

Որոշել երկու արատների համատեղ դրսևորվելու հավանականությունը երեխաների մոտ, երբ երկու ծնողներն էլ հետերոզիգոտ են ըստ այդ հատկանիշների:

16. Օտոսկլերոզը (խլություն, որը պայմանավորված է միջին ականջի

լսողական ոսկրիկներով) ժառանգվում է որպես աուտոսոմ դոմինանտ հատկանիշ՝ 30% պենետրանտությամբ: Վերին կողային կտրիչների բացակայությունը ժառանգվում է որպես X քրոմոսոմին շղթայակցված ռեցեսիվ հատկանիշ լրիվ պենետրանտությամբ:

Որոշել երկու արատներով երեխաների ծնվելու հավանականությունն ընտանիքում, որտեղ, ըստ նշված երկու հատկանիշների, մայրը հետերոզիգոտ է, իսկ հայրը նորմալ է:

17. Աչքի խաժ գույնը պայմանավորված է աուտոսոմ գենով և դոմինանտ է երկնագույնի նկատմամբ: Ռետինոբլաստոման (աչքի ցանցաթաղանթի նյարդերի չարորակ ուռուցք) պայմանավորված է մեկ այլ դոմինանտ աուտոսոմ գենով և նրա պենետրանտությունը կազմում է 60%:

1.Ինչպիսին է հետերոզիգոտ հիվանդ ծնողներից երկնագույն աչքերով երեխա ծնվելու հավանականությունը:

2. Ինչպիսին է հետերոզիգոտ առողջ ծնողներից խաժ աչքերով երեխա ծնվելու հավանականությունը:

18. Վան դեր Խսեի սինդրոմը (ներառում է երեք հիմնական հատկանիշ՝ ոսկրերի փխրունություն, երկնագույն սկլերա և խլություն) ժառանգվում է որպես աուտոսոմ դոմինանտ պլեյոտրոպ գեն: Հատկանիշների պենետրանտությունը փոփոխական է՝ ըստ երկնագույն սկլերի-100%, ոսկրերի փխրունությամբ-63%, խլությամբ-60%:

1.Երկնագույն սկլերի կրողը, որը նորմալ է մյուս հատկանիշներով, ամուսնանում է նորմալ, առողջ ընտանիքից սերվող կնոջ հետ:

Որոշել երեխաների մոտ ոսկրերի փխրունությամբ ծնվելու հավանականությունը, եթե ամուսնու ծնողներից մեկը կրում է այդ սինդրոմը:

2.Ամուսնանում են երկնագույն սկլերա կրող երկու անհատներ, որոնք նորմալ են մյուս երկու հատկանիշներով: Որոշել երեխաների մոտ խլության դրսևորվելու հավանականությունը:

19. Ըստ աղյուսակի տվյալների՝ պարզել պոպուլյացիաներում գենոտիպերի հաճախականությունը:

| Պոպուլյացիա  | Գենի հաճախականությունը |                |                    |
|--------------|------------------------|----------------|--------------------|
|              | I <sup>A</sup>         | I <sup>B</sup> | I <sup>0</sup> (i) |
| Ուտահնդիկներ | 0,013                  | 0,0            | 0,987              |
| Էսկիմոսներ   | 0,333                  | 0,027          | 0,640              |
| Վրացիներ     | 0,198                  | 0,038          | 0,764              |
| Հնդիկներ     | 0,206                  | 0,254          | 0,540              |

20. Ըստ աղյուսակի տվյալների՝ պարզել պոպուլյացիաներում գենոտիպերին համապատասխան ալելների հաճախականությունը:

| Պոպուլյացիա     | Ըստ ABO համակարգի՝ արյան խմբերի հաճախականության %-ը |      |      |     |
|-----------------|-----------------------------------------------------|------|------|-----|
|                 | O                                                   | A    | B    | AB  |
| Նավախո հնդիկներ | 77,7                                                | 22,3 | 0    | 0   |
| Պոլինեզիացիներ  | 36,5                                                | 60,8 | 2,2  | 0,5 |
| Գերմանացիներ    | 36,5                                                | 42,5 | 14,5 | 6,5 |
| Եգիպտացիներ     | 27,3                                                | 38,5 | 25,5 | 8,7 |

### Առաջադրված խնդիրների լուծումներ

3. Լուծում.

$$p=3/4 \text{ իսկ } q=1/4, (p+q)^3 = p^3 + 2 p^2 q + 2 p q^2 + q^3$$

$$p^3 - 3 \text{ առողջ երեխա}$$

$$2 p^2 q - 2 \text{ առողջ 1 հիվանդ}$$

$$2 p q^2 - 1 \text{ առողջ 2 հիվանդ}$$

$$q^3 - 3 \text{ հիվանդ}$$

4. Լուծում. Ինցուիստի ժամանակ մեկ ալելային գենի տարբերության դեպքում հետերոզիգոտ անհատների թիվը որոշում ենք

$\left(\frac{1}{2}\right)^n$ , իսկ հոմոզիգոտներինը՝  $1 - \left(\frac{1}{2}\right)^n$  բանաձևով, որտեղ n-ը ինցուիստացված սերունդների թիվն է: Մեր օրինակում հոմոզիգոտ բույ-

սերի թիվը կլինի ունեցած բույսերի 15/16-ը, իսկ հետերոզիգոտ՝ 1/16-ը:  
10. Լուծում՝

$$(pI^A + qI^B + rI^0)^2 = 1$$

O(I) - 36%, A(II) - 45%, B(III) - 13%, AB(IV) - 6%

$$p(I^A) = \sqrt{(A + O)} - \sqrt{O};$$

$q(I^B) = \sqrt{(B + O)} - \sqrt{O};$   $r(I^0) = \sqrt{O}$ , որտեղ A – A (II) արյան խմբի հանդիպման հաճախականությունն է, O – O(I) արյան խմբի հանդիպման հաճախականությունն է, B – B(III) արյան խմբի հանդիպման հաճախականությունն է.

$$r(I^0) = \sqrt{0,36} = 0,6,$$

$$p(I^A) = \sqrt{0,45 + 0,36} - \sqrt{0,36} = 0,9 - 0,6 = 0,3;$$

$$q(I^B) = \sqrt{0,13 + 0,36} - \sqrt{0,36} = 0,7 - 0,6 = 0,1 \text{ ստուգում՝}$$

$$pI^A + qI^B + rI^0 = 1 \quad (0,6 + 0,3 + 0,1 = 1):$$

11. Պատ.՝ 1) 3/40, 2) 1/20:

## 5. Բջջագենետիկական մեթոդ

Բջջագենետիկական մեթոդի հիմքում ընկած է մարդու քրոմոսոմների մանրադիտակային ուսումնասիրությունը:

Մարդու քրոմոսոմներին նվիրված բջջագենետիկական հետազոտությունները սկսվեցին Արնոլդի (1879 թ.) և Վ. Ֆլեմինգի (1880 թ.) աշխատանքներից, երբ նրանք հայտնաբերեցին 22-28 քրոմատինային մարմնիկներ: Քրոմոսոմ հասկացությունը առաջին անգամ առաջարկվել է Վ. Վալդեյերի կողմից 1888 թվականին: Այնուհետև Տ. Բովերին և Ու. Սեթտոնը 1902-1907 թթ. եկան այն եզրահանգման, որ բջջում քրոմոսոմները հանդիսանում են ժառանգական տեղեկատվության կրողներ: 1923 թ. Պեյնտերը եկավ այն եզրակացության, որ մարդու բջիջները պարունակում են 48 քրոմոսոմ: Այդ կարծիքը ընդունեցին նաև ուրիշ հետազոտողներ և երեսուն տարիների ընթացքում բջջագենետիկների մեծամասնությունը համարում էր, որ մարդու քրոմոսոմների դիպլոիդ քանակը 48 է: Հետագայում քրոմոսոմների ուսումնասիրության մեթոդի կատարելագործումը թույլ տվեց ստանալ ավելի ստույգ տեղեկություններ նրանց թվաքանակի մասին: Հատկապես դրան նպաստեցին բջիջների մշակման երկու եղանակներ.

1. Բջիջների կուլտուրայի մշակումը ավկալոիդ կոլխիցինով, վերջինս նպաստում է մետաֆազի փուլում բաժանվող բջիջների կուտակմանը:

2. Բջիջների մշակումը աղերի թույլ լուծույթներով (հիպոտոնիկ լուծույթ), վերջինիս հետևանքով քրոմոսոմներն ազատ բաշխվում են լուծույթում:

1956 թ-ին շվեդ գիտնականներ Դ. Թիոյի և Ա. Լևանի շնորհիվ սկսվեց բջջագենետիկայի բուռն զարգացումը: Նրանք հայտնաբերեցին մարդու սաղմի թոքային հյուսվածքի ֆիբրոբլաստների կուլտուրայում իրական քրոմոսոմների թվաքանակը, որը հավասար էր 46-ի: Հետագայում անգլիացիներ Ս. Ֆորդը և Դ. Համերտոնը հաստատեցին Թիոյի և Լևանի ստացած արդյունքները: Ըստ էության՝ այդ հայտնագործությունը սկիզբ դրեց կլինիկական բջջագենետիկայի նոր փուլի զարգացմանը:



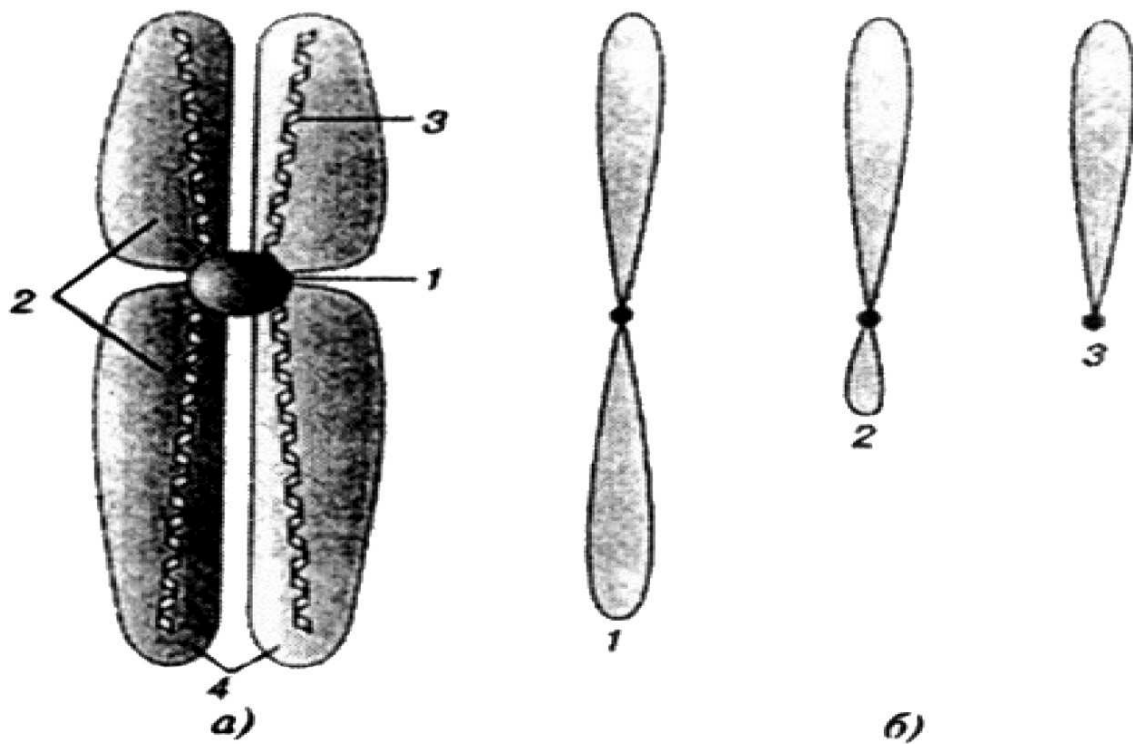
Մարդու քրոմոսոմների թվաքանակը (կարիոտիպը) նորմայում կազմում է 46XX (կին) և 46XY (տղամարդ): Մարդու կարիոտիպը քրոմոսոմային հավաքի մորֆոլոգիական առանձնահատկությունների ամբողջություն է, որը բնորոշ է սոմատիկ բջիջներին: Այն բնորոշվում է քրոմոսոմների ընդհանուր թվաքանակով, ձևով և չափերով: Քսաներկու քրոմոսոմները նույնն են տղամարդկանց և կանանց համար և կոչվում են աուտոսոմներ: Սեռական քրոմոսոմները կանանց մոտ ներկայացված են XX քրոմոսոմներով, իսկ տղամարդկանց մոտ մեկ X և մեկ Y քրոմոսոմներով:

1960 թվականին Դենվերում (ԱՄՆ) մշակվել էր մարդու քրոմոսոմների առաջին միջազգային դասակարգումը: Առաջարկվել էր քրոմոսոմների զույգերը համարակալել մեկից մինչև քսաներեքը: Դասակարգման հիմքում ընկած էին քրոմոսոմների հարաբերական չափերը և առաջնային սեղմվածքի՝ ցենտրոմերի դիրքը: Բոլոր քրոմոսոմները բաժանվեցին յոթ խմբերի, որոնք նշվում են լատինական տառերով A- ից մինչև G: Ցենտրոմերի դիրքից կախված քրոմոսոմները բաժանվում են երեք խմբի.

ա) Անհավասարաուս (սուբմետակենտրոն), երբ ցենտրոմերը գտնվում է քրոմոսոմի կենտրոնից հեռու:

բ) Հավասարաուս (մետակենտրոն), ցենտրոմերը տեղադրված է քրոմոսոմի կենտրոնում, ինչի հետևանքով քրոմոսոմի ուսերը հավասար են:

գ) Խիստ անհավասարաուս (ակրոկենտրոն), ցենտրոմերը գտնվում է ուսերից մեկի եզրին, որի հետևանքով երկրորդ ուսը գրեթե չի հայտնաբերվում (նկար 64):



**Նկ.64 Մարդու քրոմոսոմների դասակարգումը՝ ըստ ձևի.**

- a) Մարդու քրոմոսոմի կառուցվածք՝ 1-ցենտրոմեր, 2- ուսեր, 3-ԴՆԹ-ի պարույր 4-քրոմատիդներ:
- b) Մարդու քրոմոսոմներն՝ ըստ ցենտրոմերի տեղադրման՝ 1- մետակենտրոն, 2 –սուբմետակենտրոն, 3 –ակրոկենտրոն:

## ***Մարդու քրոմոսոմների դասակարգումը***

Դիտարկենք քրոմոսոմներն ավելի մանրակրկիտ՝ ըստ Դենվերյան դասակարգման:

A խումբը պարունակում է երեք զույգ քրոմոսոմներ՝ 1-3:

1-ինը մարդու ամենամեծ մետակենտրոն քրոմոսոմն է: Ուսի ցենտրոմերին հարող հատվածում հաճախ հայտնաբերվում է երկրորդական սեղմվածք, որը մի շարք դեպքերում բերում է ուսի երկարացմանը: 2-րդ քրոմոսոմը ամենամեծ սուբմետակենտրոն քրոմոսոմն է: 3-րդ քրոմոսոմը նույնպես խոշոր մետակենտրոն է, սակայն նրա երկարությունը 20%-ով ավելի պակաս է 1-ին քրոմոսոմից, այնպես որ նրան հեշտությամբ կարելի է նույնականացնել:

B խումբը միավորում է 4-րդ և 5-րդ քրոմոսոմները: Դրանք մեծ սուբմետակենտրոն քրոմոսոմներ են, որոնք բոլորովին չեն տարբերվում միմյանցից առանց դիֆերենցիալ ներկման:

C խումբը ներառում է 6-12 քրոմոսոմները: Դրանք միջին չափի սուբմետակենտրոն քրոմոսոմներ են: X-քրոմոսոմը տեղադրվում է այս խմբում և միատարր ներկման ժամանակ նրան անհնար է տարբերել այդ խմբի մյուս քրոմոսոմներից: 9-րդ քրոմոսոմը հաճախ ունի երկրորդական սեղմվածք երկար ուսի կենտրոնամետ մասում: 11 և 12-րդ քրոմոսոմները բացահայտում են շատ նմանատիպ սեգմենտավորման պատկերներ, որն, ըստ երևույթի, վկայում է նրանց ընդհանուր ծագման մասին: Սակայն 11-րդ քրոմոսոմը իր ձևով ավելի մոտ է մետակենտրոն քրոմոսոմներին, քան 12-րդը: Ի տարբերություն այս խմբի քրոմոսոմներին X-քրոմոսոմը զգալիորեն տատանվում է իր երկարությամբ: Այն ավելի նման է C-խմբի ամենաերկար քրոմոսոմներին:

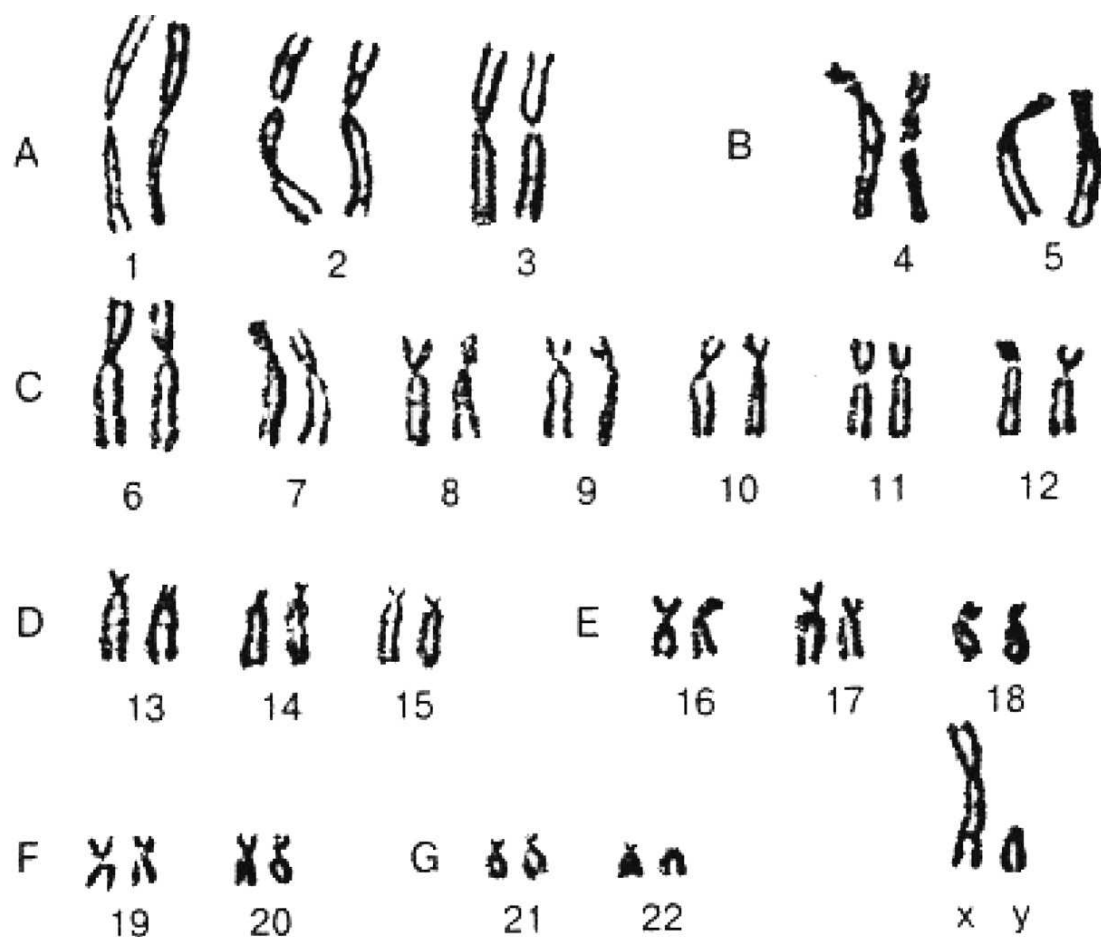
D-խմբի քրոմոսոմներն են 13-15-ը: Դրանք ակրոկենտրոն քրոմոսոմներ են: Բոլոր երեք քրոմոսոմներն էլ ունեն արբանյակներ: Այս քրոմոսոմների կարճ ուսերը բացահայտում են զգալի միջքրոմոսոմային տարակերպություն: Արբանյակները երբեմն կարող են բացակայել, իսկ երբեմն լինել բավական խոշոր: Կարող են դիտվել նաև տանդեմային (կրկնակի) արբանյակներ:

Ե-խմբի քրոմոսոմները 16-18-րդն են: Դրանք համեմատաբար կարճ քրոմոսոմներ են: 16-րդ քրոմոսոմը մետակենտրոն է, որի երկարությունը միջինում կազմում է առաջին քրոմոսոմի երկարության մեկ երրորդը: Այն դրսևորում է զգալի տարակերպություն: 10%-ի դեպքում երկար ուսում հայտնաբերվում է երկրորդական սեղմվածք:

Բ-խմբի քրոմոսոմներն են 19-ը և 20-ը: Դրանք փոքր մետակենտրոն քրոմոսոմներ են: Միատարր ներկման պայմաններում նրանք չեն տարբերվում միմյանցից, սակայն դիֆերենցիալ ներկման պայմաններում՝ խիստ տարբեր են:

Գ-խմբի քրոմոսոմներն են 21-ը և 22-ը: Դրանք փոքր ակրոկենտրոն քրոմոսոմներ են: Կարճ ուսերի տարակերպությունը նույնքան նշանակալի է, որքան D-խմբի քրոմոսոմների մոտ: Կ-քրոմոսոմը պատկանում է այդ խմբին: Կ-քրոմոսոմը ավելի մեծ է չափերով, քան G-խմբի քրոմոսոմները: Կ-քրոմոսոմի երկար ուսի քրոմատիդները, որպես օրենք տեղադրված են մեկը մյուսին զուգահեռ: Դրանով այն տարբերվում է այդ խմբի այլ քրոմոսոմներից, որոնց մոտ երկար ուսերի քրոմատիդները հաճախ առաջացնում են լայն անկյուն: Ցենտրոմերը երևում է ոչ այդքան պարզ, իսկ արբանյակները Կ-քրոմոսոմի մոտ բացակայում են: Երկար ուսի չափը բավականաչափ փոփոխական է (նկար 65):

Ժամանակակից տվյալների հիման վրա, քրոմոսոմների չափերի մասին կարելի է կարծիք կազմել ԴՆԹ-ի պարունակությամբ՝ նուկլեոտիդային զույգերի /նգ/ քանակով, ինչպես ամբողջական քրոմոսոմի համար, այնպես էլ առանձին, յուրաքանչյուր ուսի համար: Օրինակ՝ ամենափոքր՝ 21-րդ քրոմոսոմն իր մեջ է պարունակում մոտ 50 մլն. նգ, իսկ ամենամեծը՝ առաջին քրոմոսոմը, պարունակում է մոտ 250 մլն.նգ:



Նկ. 65 Մարդու քրոմոսոմների հավաք

## 5.1. Քրոմոսոմների դիֆերենցիալ ներկում

Քրոմոսոմների հստակ նույնականացումը հնարավոր դարձավ միայն XX դարի 60-ական թվականների վերջին և 70-ականների սկզբում: Երեք խումբ գիտնականներ՝ Տ. Կասպերսոնը և համահեղինակները (Շվեդիա), Բ. Դատրիլեուքսը և Ժ. Լեժենը (Ֆրանսիա), Ա. Ջախարովը և Ն. Եգոլինան (ՍՍՀՄ), առաջարկեցին մարդու քրոմոսոմների դիֆերենցիալ ներկման մեթոդները: Դրանք են՝ G- (Գիմզա), Q-(Ակրիխին), R (reverse հետադարձ), C- (կառուցվածքային հետերոքրոմատին) մեթոդները և նաև քրոմատիդների դիֆերենցիալ ներկման մեթոդը բրոմդեզոքսիուրիդինի (ԲԴՈԽ) կիրառմամբ, որը թիմինի նմանակն է: Այս մեթոդները թույլ են տալիս նույնականացնել քրոմոսոմների սեգմենտների զանազան տեսակներ, իսկ քրոմատիդների դիֆերենցիալ ներկման մեթոդը թույլ է տալիս բացահայտել քույր քրոմատիդային փոխանակումները (ՔՔՓ): Քրոմոսոմների դիֆերենցիալ ներկման մեթոդները հիմնված են աղային լուծույթների ազդեցության վրա, որոնք ունեն հստակ սահմանված pH և հիմնական ներկանյութերով (ակրիխին, ակրիխին-իպրիդ) հետագա ներկման որոշակի ջերմաստիճանային ռեժիմ: Քրոմատիդների դիֆերենցիալ ներկման մեթոդը հիմնված է քրոմոսոմի հատվածի ԲԴՈԽ-ն ներառելու ընդունակության վրա, որը կարող է փոփոխել իր խտացումը և գունավորումը: Դիֆերենցիալ ներկման ժամանակ բացահայտվող քրոմոսոմի սեգմենտների հաջորդականությունը (մուգ և բաց շերտերը) հաստատուն է, որը թույլ տվեց 1971թ. Փարիզում կայացած միջազգային գիտական կոնֆերանսում առաջարկել մարդու քրոմոսոմների հապլոիդ հավաքի իդիոգրամման: Առաջնահերթ նույնականացված էին մոտ 320 սեգմենտներ:

Քրոմոսոմի ուսերը նշեցին լատիներեն տառերով՝ p-petite՝ կարճ, q-queue՝ երկար: Ուսերը բաժանվեցին հատվածների, որոնց սահմանները մշտականորեն դիտվող հստակ մորֆոլոգիական նիշերն էին, իսկ հատվածները բաժանվեցին սեգմենտների, որոնք տարբերվում էին գունավորման աստիճանով:

Սեգմենտները և հատվածները համարակալվում են արաբական

թվերով յուրաքանչյուր ուսի համար առանձին, սկսած քրոմոսոմի ցենտրոմերից դեպի թելոմեր:

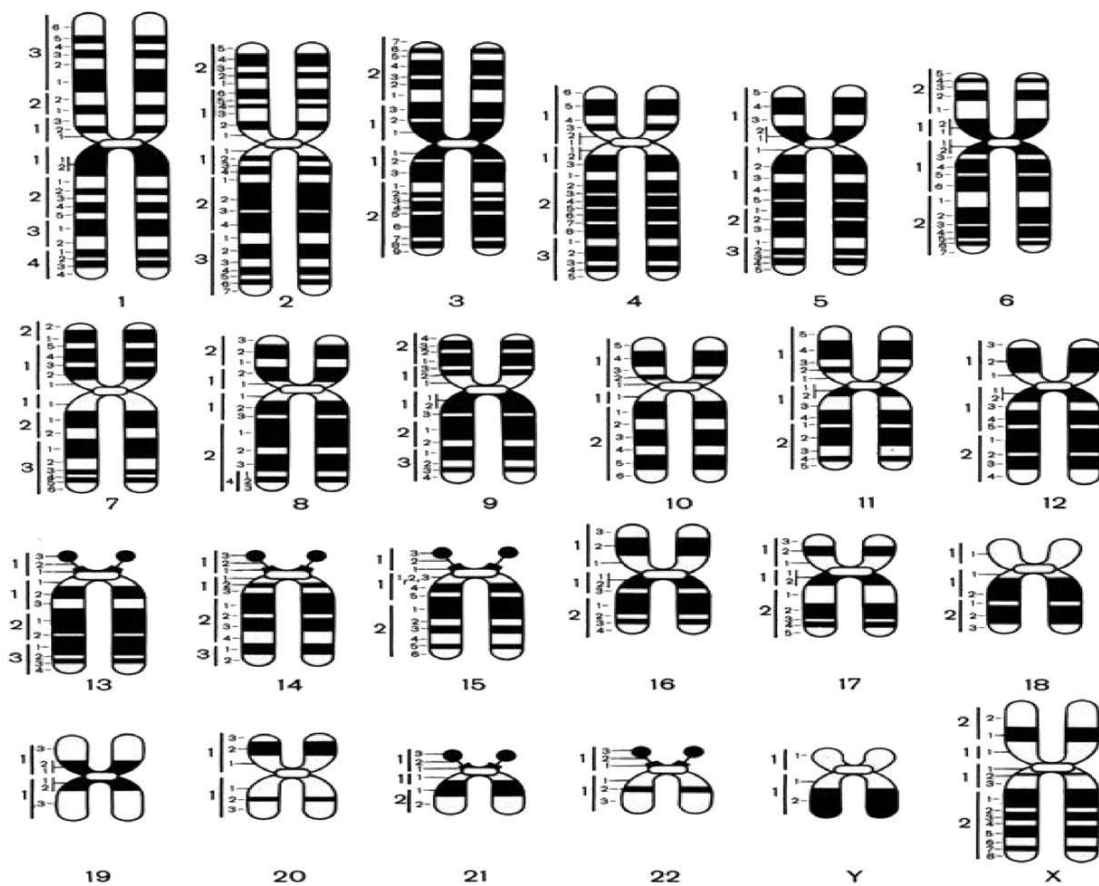
Քրոմոսոմների միատարր ներկումն ապահովում է դրանց խմբակային նույնականացումը: Այն օգտագործվում է միջավայրի ախտոտիչներով մակաձված քրոմոսոմային խախտումների մակարդակը որոշելու նպատակով: Այդ ներկման շնորհիվ հայտնաբերվել էին բազմաթիվ ժառանգական հիվանդություններ նաև քրոմոսոմային շեղումներ (աբերացիաներ), որոնք բերում են ինքնաբուխ վիժումների, զարգացման բնածին արատների և այլն:

Քրոմոսոմների դիֆերենցիալ ներկումը Q-մեթոդի կիրառմամբ սկզբնական շրջանում կատարվում էր ակրիխին-իպրիտ ֆլուորիսցենտ ալկիլացնող նյութի օգնությամբ: Այդ մեթոդի ազդեցությունը հիմնված է մետաֆազային քրոմոսոմների դիֆերենցիալ կերպով ֆլուորոքրոմները կապելու ընդունակության վրա: Ակրիխինով ներկումից հետո, սեգմենտները ձեռք են բերում վառ ֆլուորեսցենտող լուսավորում: Յուրաքանչյուր քրոմոսոմ ունի իր յուրահատուկ պատկերը ֆլուորեսցենտող սեգմենտների թվով, չափերով և դիրքով, ինչն էլ թույլ է տալիս բացահայտել բոլոր քրոմոսոմները: Այդ մեթոդը նաև թույլ է տալիս հայտնաբերել AT-զույգերի ավելցուկային քանակով քրոմատինը, քանի որ նրանք ավելի ակտիվ են ենթարկվում ֆլուորեսցենցիայի: Q-մեթոդը հնարավորություն է տալիս բացահայտել Y-քրոմոսոմը նույնիսկ ինտերֆազային կորիզներում, շնորհիվ նրա վառ լուսավորմանը:

G-ներկման ժամանակ օգտագործում են Գիմզա ներկը: Նախօրոք պատրաստուկները տեղադրում են աղային լուծույթում, որից հետո մշակում են պրոթեազով: Դրա հետևանքով քրոմոսոմները ձեռք են բերում սեգմենտավորված տեսք՝ բաց և մուգ հատվածների հաջորդականությունների շնորհիվ: Ենթադրվում է, որ ներկված սեգմենտներն իրենցից ներկայացնում են ԴՆԹ-ի կրկնվող հաջորդականություններով հետերոքրոմատինային հատվածներ, իսկ չներկվածները՝ ԴՆԹ-ի կոդավորող հաջորդականություններ պարունակող սեգմենտները էուքրոմատինային հատվածներն են: Գիմզայի կիրառմամբ դիֆերենցիալ ներկման տարատեսակներ են R- և C- ներկումները: Գիմզայով ներկված պատ-

րաստուկների ինկուբացիոն պայմանների որոշ փոփոխությունների շնորհիվ, R- ներկման ներքո գունավորված և չգունավորված սեգմենտների բաշխումը ստացվում է հետադարձ՝ G- ներկման համեմատ:

C-ներկման ժամանակ բացահայտվում են կառուցվածքային կամ ֆակուլտատիվ հետերոքրոմատինի հատվածները: Մարդու քրոմոսոմներում այդ հատվածները տեղադրված են ցենտրոմերին հարող հատվածներում, իսկ Y –քրոմոսոմում՝ երկար ուսի դիստալ մասում: Առավել խոշոր C- քրոմատինի կուտակումներ են պարունակվում 1,9,16-րդ քրոմոսոմների երկրորդական սեղմվածքների շրջաններում և Y –քրոմոսոմում: Ամենափոքր ցենտրոմերային կուտակումները բնորոշ են Y- քրոմոսոմի և 2-րդ աուտոսոմի համար (նկար 66):



Նկ. 66 Քրոմոսոմների դիֆերենցիալ ներկման սխեմատիկ պատկերը



## 5.2. Մետաֆազային քրոմոսոմների վերլուծության մեթոդը

Քրոմոսոմների վերլուծության մեթոդը առաջարկվել է 1960 թվականին Ր. Մուրհեդի կողմից, որի հիմքում ընկած է մետաֆազային թիթեղների ստացումը: Դ. Հանգերֆորդը 1965 թվականին կատարելագործեց այդ մեթոդը, որը հաջողությամբ օգտագործվում է տարբեր հետազոտողների կողմից: Մարդու արյան բջիջների կուլտիվացման ընթացքում տեղի է ունենում լեյկոցիտների բոլոր ձևերի քայքայում, բացառությամբ փոքր լիմֆոցիտների: Դա է պատճառը, որ, ըստ էության, միտոտիկ քրոմոսոմների վերլուծության ժամանակ մենք գործ ունենք լիմֆոցիտների կուլտուրայի հետ: Լիմֆոցիտների կուլտուրայի առավելություններն են նյութի հասանելիությունը, բջջային պոպուլյացիայի համատարբար սինխրոնությունը, ինքնաձին (սպոնտան) մուտացիաների ցածր մակարդակը, կուլտիվացիայի մեթոդի կատարելագործումը և քրոմոսոմների մորֆոլոգիայի վերաբերյալ սպառիչ տեղեկությունները:

Քրոմոսոմների և դրանց խախտումների ուսումնասիրությունը հնարավոր է անցկացնել նաև մաշկի ֆիբրոբլաստների կուլտուրայում, ոսկրածուծի բջիջներում և այլն:

Մարդու քրոմոսոմների պատրաստուկները ստանալու համար արյան բջիջները աճեցնում են հատուկ սննդային միջավայրում՝ RPMI 1640, ավելացնում են I L-գլուտամին, խոշոր եղջերավոր անասունի կամ հորթի սաղմնային շիճուկ, հակաբիոտիկ նյութ և ֆիտոհեմագլյուտինին (PHA), որը լոբազգիներից ստացած թուրմ է: Փորձանոթները տեղադրում են թերմոստատում՝ 37 աստիճան ջերմության պայմաններում: Փորձի նպատակներից ելնելով բջիջների կուլտուրան աճեցնում են 56, 72 կամ 96 ժամվա ընթացքում: Կուլտիվացիայի ավարտից մոտ 1,5 ժամ առաջ բջիջները մշակում են միտոստատիկ նյութով, որը կանգնեցնում է բջիջների բաժանումը (կոլխիցին կամ կոլցեմիդ): Հետագա քայլերը հետևյալն են՝ թույլ աղերով մշակումը, կամ հիպոտոնիկ լուծույթի կիրառումը, որը նպաստում է թաղանթի քայքայմանը և քրոմոսոմների ներթափանցմանը բջջապլազմա: Դրանից հետո կիրառում են Կառնոայի

Ֆիքսատորը: Բջջիչների սուսպենզիան կաթեցնում են առարկայակիր ապակու վրա և հետագայում կատարում գունավորում (նկար 67):



**Նկ. 67 Մարդու մետաֆազային քրոմոսոմների հավաքը**

### 5.3. Լաբորատոր աշխատանք

**Մարդու արյան բջիջների կուլտիվացում և մետաֆազային քրոմոսոմների պատրաստուկների ստացում:**

Քրոմոսոմների վերլուծության համար առավելագույն քանակով միտոզներ ստանալու նպատակով՝

1 մլ արյունը կուլտիվացնել 8,5 մլ RPMI 1640 միջավայրում, ավելացնել 100 մկլ L-գլուտամին, հորթի սաղմնային շիճուկ –FCBS-1,5մլ, 100 մկլ պենիցիլինի լուծույթ և 100 մկլ PHA:

Խառնուրդը ինկուբացնել թերմոստատում 72 ժամ 37°C պայմաններում:

Բջիջների կուլտիվացիայի ավարտից 1,5 ժամ առաջ նրանց մշակել 0,1 մկլ կոլցեմիդով:

Կոլցեմիդի ազդեցությունը ավարտվելուց հետո բջիջները ցենտրիֆուգել 5 րոպե 1500պտ\րոպե արագությամբ, որից հետո զգուշորեն հեռացնել միջավայրը: Թողնել 2 մլ խառնուրդ:

Ավելացնել մոտ 8 մլ հիպոտոնիկ լուծույթ, և 10-15 րոպե պահել թերմոստատում:

Ցենտրիֆուգելուց հետո անհրաժեշտ է զգուշորեն հեռացնել վերնստվածքային հեղուկը մինչև 1-2 մլ, խառնել:

Ավելացնել ֆիքսատորը, որը մեթանոլի և սառցե քացախաթթվի խառնուրդ է (3 : 1) ( օգտագործվում է միայն թարմ պատրաստած վիճակում):

Այնուհետև ցենտրիֆուգել 5 րոպե 1500պտ\րոպե արագությամբ, զգուշորեն հեռացնել վերնստվածքային հեղուկը մինչև 1-2 մլ:

Նորից ավելացնել ֆիքսատորը մինչև 10 մլ, խառնել, ցենտրիֆուգել, հեռացնել ավելցուկային հեղուկը:

Այս գործողությունը կրկնել ևս երկու անգամ: Բջջային խառնուրդը թողնել սառնարանում 24 ժամ:

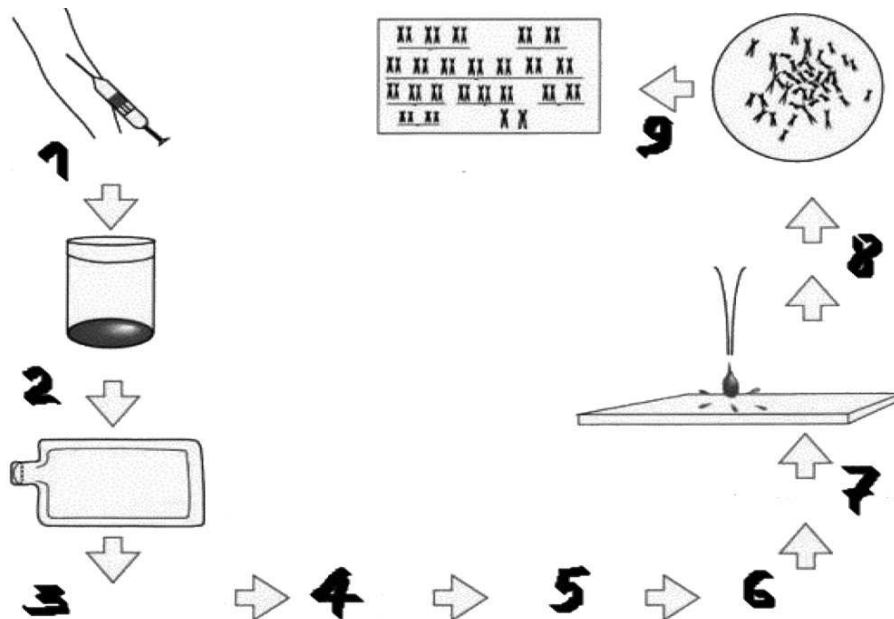
Կատարել բջջային սուսպենզիայի ցենտրիֆուգում 5 րոպե 1500պտ\րոպե արագությամբ:

Զգուշորեն հեռացնել վերնստվածքային հեղուկը մինչև 0,5-0,6 մլ:

Նստվածքը զգուշորեն խառնել և կաթեցնել ճարպագրկած մաքուր առարկայակիր ապակիների վրա:

Պատրաստուկները թողնել չորանալու, հետո կատարել ներկումը:

Քրոմոսոմների վերլուծությունը անց են կացնում մետաֆազային թիթեղների վրա լավ ներկված և տարածված քրոմոսոմների դիտարկմամբ: Մետաֆազային թիթեղները պետք է չպարունակեն մեծ քանակով քրոմոսոմների վերադրում և նրանց պարուրման մակարդակը պետք է լինի այնպիսին, որ ակրոկենտրոն քրոմոսոմները ներկայանան որպես ստույգ արտահայտված կառույցներ: Տեխնիկական գործողությունների հետևանքով հնարավոր է թիթեղներում քրոմոսոմների կորուստ և ավելացում: Այդ պատճառով քրոմոսոմային աբերացիաների հաշվառման ժամանակ սովորաբար վերլուծվում են բջիջներ, որոնցում քրոմոսոմների քանակը կազմում է 44-47: Առավել պարզ քրոմոսոմների ներկման մեթոդ է Գիմզայով ներկումը, որը թույլ է տալիս որոշել քրոմոսոմների թվաքանակը, բացահայտել գենոմային մուտացիաները և անէուպլոիդիաները (նկար 68):



**Նկ.68 Քրոմոսոմների կուլտիվացման սխեմատիկ պատկերը**

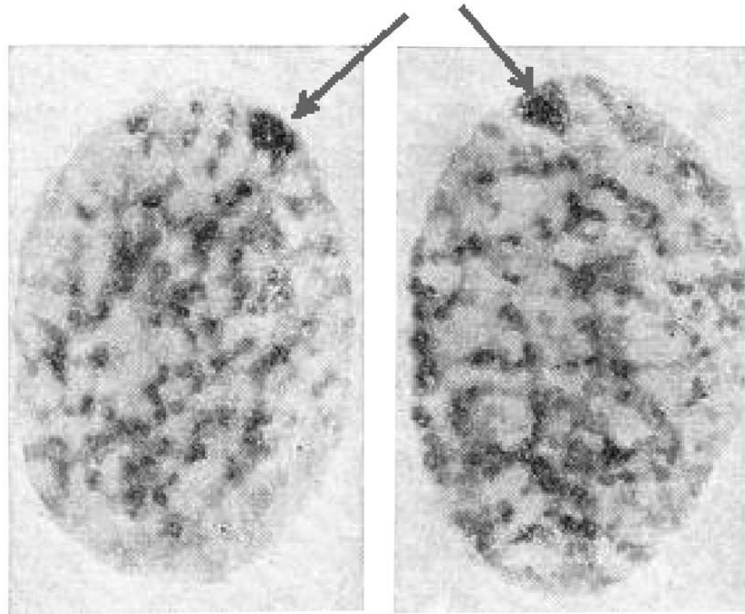
1-մարդու երակային արյան վերցնելը, 2- սննդարար խառնուրդի պատրաստում, 3 – բջիջների կուլտիվացում թերմոստատում, 4 – կուլցեմիդի ներմուծում, 5 –հիպոտոնիկ լուծույթով մշակում, 6 – Կառնոայի ֆիքսատորով մշակում, 7 –պատրաստուկների ստացում, 8 –ներկում, 9 –քրոմոսոմների դիտարկում:

## 5.4. Սեռական քրոմատինի որոշման մեթոդ

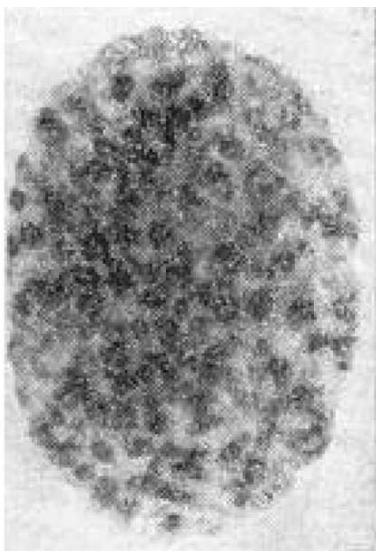
Սեռական քրոմատինը բջջային կորիզների հատուկ ներկվող մարմնիկներ են, հանդիպում են մարդու և այլ կաթնասունների իգական սեռի մոտ: Տեղադրված են կորիզաթաղանթի մոտ, սովորաբար օվալ կամ եռանկյունաձև է, 0,7-1,5մկմ չափսերով (նկար 69): Սեռական քրոմատինն առաջանում է X քրոմոսոմներից մեկից և կարող է դիտվել ցանկացած հյուսվածքում:

Կաթնասունների իգական սեռի ներկայացուցիչների մոտ մեկ X քրոմոսոմը տրանսկրիպցիոն լռակյաց է (ճնշված) չափաբաժնի փոխհատուցմանը հասնելու նպատակով XX կանանց և XY տղամարդկանց միջև: Այս գործընթացը, որը հայտնի է որպես X-ապասկտիվացում, տեղի է ունենում վաղ զարգացման փուլում, այնպիսի եղանակով, որ օրգանիզմի յուրաքանչյուր բջջում մեկ X քրոմոսոմը կհանդիսանա որպես լռակյաց: Երբ տեղի է ունենում X-ապասկտիվացումը, ապասկտիվացված X քրոմոսոմը նշվում է յուրահատուկ էպիգենետիկ առանձնահատկություններով, որոնցով այն տարբերվում է ակտիվ X քրոմոսոմից և աուտոսոմներից: Այդ փոփոխությունները տեղի են ունենում հաջորդաբար տրանսկրիպցիոն ակտիվ վիճակից դեպի ապասկտիվ անցնելու ընթացքում, և մեկ անգամ հաստատվելով՝ գործում են ռեգեռվային տրանսկրիպցիոնալ լռակյացությունը պահպանելու միտումով: Այս տեսանկյունից մենք հետազոտում ենք բացառիկ էպիգենետիկ հատկանիշներ, որոնք բնորոշում են ապասկտիվ X-քրոմոսոմը, բացահայտում են գործոնները, որոնց միջոցով այդ նշանները հաստատվում, պահպանվում և քննարկվում են, թե ինչպես է յուրաքանչյուրը նպաստում ապասկտիվ X քրոմոսոմը լռակյաց դառնալու գործընթացում:

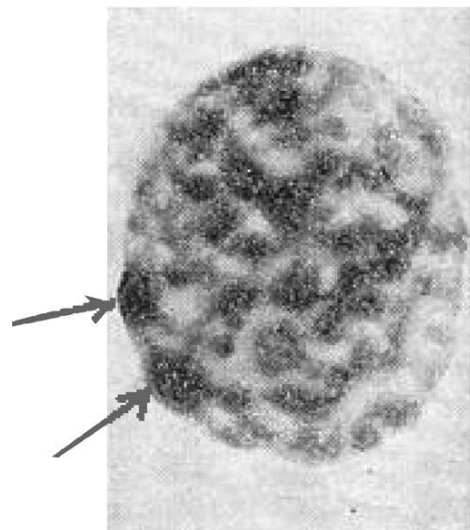
Սեռական քրոմատինը առավել հարմար է ուսումնասիրել բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի էպիթելային բջիջներում:



**Նկ. 69 Սեռական քրոմատինով կորիզներ (առողջ կնոջ բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի)**



**Նկ. 70. Առանց սեռական քրոմատինի կորիզներ (առողջ տղամարդու բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի քսուկ)**



**Նկ.71. Կրկնակի սեռական քրոմատինով կորիզներ (ըստ X քրոմոսոմի տրիսոմիկ կնոջ բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի քսուկ)**

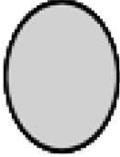
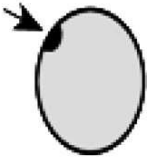
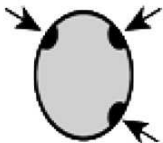
Սեռական քրոմատինն օգտագործում են սեռի բջջաբանական պարզման համար, քրոմոսոմային հիվանդությունների պարզման նպատակով (Շերեշևսկու-Թերների սինդրոմի համար բնորոշ է սեռական քրոմատինի բացակայությունը (նկար 70), Կլայնֆելտերի սինդրոմի

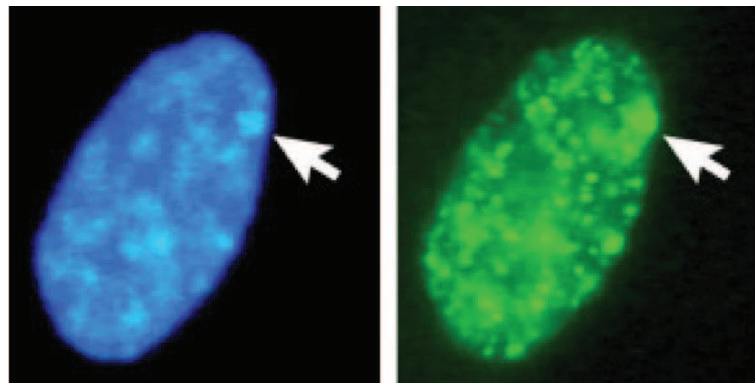


դեպքում տղամարդկանց մոտ առկա է սեռական քրոմատինը, ըստ X քրոմոսոմի տրիսոմիկ կանանց մոտ հայտնաբերվում է երկու սեռական քրոմատին (նկար 71)) և այլ դեպքերում (աղյուսակ 10):

Աղյուսակ 10

*Բարրի մարմնիկների առկայությունը մարդու սոմատիկ բջիջների կորիզներում*

|                                                                                     |                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|    | Առողջ տղամարդ (XY) կամ Շերեշևսկու-Տերների սինդրոմով կին (XO)    |
|    | Առողջ կին (XX) կամ Կլայնֆելտերի սինդրոմով (XXY) տղամարդ         |
|   | Տրիսոմիկ կին (XXX) կամ Կլայնֆելտերի սինդրոմով (XXXY) տղամարդ    |
|  | Պոլիսոմիկ կին (XXXX) կամ Կլայնֆելտերի սինդրոմով (XXXXY) տղամարդ |



**Նկ.72. Լուսարձակող ներկով ներկված կնոջ ֆիբրոբլաստի կորիզ: Սլաքով ցույց է տրված սեռական քրոմատինը (Բարրի մարմնիկը)**

## 5.5. Լաբորատոր աշխատանք

Աշխատանքի նպատակը – սեռական քրոմատինի որոշումը:

Ուսումնասիրության օբյեկտը – մարդու բջիջներ:

Նյութը և սարքավորումները.

1. մետաղական մաձկաթիակ,
2. առարկայական ապակի,
3. ծածկապակի,
4. 1%-անոց ացետոարսեին,
5. ֆիլտրի թուղթ:

Փայտյա կամ մետաղական մաձկաթիակով ստանալ բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի բջիջների քսուկ:

Քսուկը տեղադրել առարկայական ապակու վրա:

15-20 րոպե պահել ֆիքսատորի մեջ (3 մաս մեթիլ կամ էթիլ սպիրտ, 1 մաս սառցաքացախաթթու):

Ներկել 1%-անոց ացետոարսեինով (թարմ ֆիլտրացված):

Պրեպարատը ծածկել ծածկապակիով, վրայից տեղադրել ֆիլտրի թուղթ: Ձեռքի բութ մատով մի քանի վայրկյան թեթևակի սեղմել ծածկապակին:

Ներկի մնացորդները հեռացնել:

Պատրաստուկը ուսումնասիրվում է լուսային մանրադիտակով, իմ-մերսիոն սիստեմով ( $\times 1200-1500$ ): Սեռական քրոմատինը մուգ գույնով ներկված մարմնիկ է, մոտ 1 մկմ է, ավելի հաճախ կորիզային մեմբրանի տակ է տեղադրված:

Քանի որ սեռական քրոմատինը՝ Բարրի մարմնիկը, հայտնաբերվում է կանանց կորիզների մոտ 30 – 40 %, ապա ուսումնասիրված կորիզների ընդհանուր թիվը պետք է լինի 100:

Ացետոարսեինը պատրաստվում է հետևյալ մեթոդիկայով՝

1գ սինթետիկ արսեինը լուծել 45 մլ սառցաքացախաթթվի մեջ:

Լուծույթը հասցնել եռման, սառեցնել և ֆիլտրել:

Ստացված լուծույթին ավելացնել 55 մաս թորած ջուր:

Կատարել կրկնակի եռացում, սառեցում և ֆիլտրացում:



## **5.6. Քույր քրոմատիդային փոխանակումների հաշվառման մեթոդը**

1972 թ. ռուս գիտնականներ Ա. Զախարովը և Ն. Եգուլինան առաջարկեցին քույր քրոմատիդային փոխանակումների հաշվառման մեթոդը՝ ԲԲՓ: Քույր քրոմատիդային փոխանակումները բացահայտում են երկրորդ բաժանման մետաֆազներում, երբ պրոլիֆերացվող բջիջներին ավելացնում են մոդիֆիկացված նուկլեոզիդներ, որոնք ընդունակ են ռեպլիկացիայի ընթացքում ներկառուցվել ԴՆԹ-ի կազմում: Նման նուկլեոզիդներ որպես օրենք կիրառվում է թիմինի համակերպ՝ 5-բրոմդեօքսիուրիդինը: Նոր առաջացած քրոմատիդը, ներառելով թիմինի համակերպը, ներկվում է թույլ, իսկ մյուս քրոմատիդը (նախկինը) գունավորվում է սովորաբար նման ինտենսիվ կերպով (նկար 73):

## **5.7. Լաբորատոր աշխատանք - քույր քրոմատիդային փոխանակությունների ուսումնասիրություն**

Արյան լիմֆոցիտների կուլտուրան ստացվում է վերը նկարագրված ձևով: Կուլտիվացման 28-րդ ժամին ներմուծել ԲԴՈԽ-ն:

Պատրաստուկները տեղադրել ցերեկային լույսի լամպերի տակ, որոշակի տարածության վրա 15 ժամով:

Պատրաստուկները տեղադրել Սերենսենի բուֆերային լուծույթի մեջ (Na ցիտրատ, NaCl, թորած ջրի խարնուրդ):

Այդ խառնուրդի մեջ տեղադրված պատրաստուկները 90 ր-ով պահել շոգեբաղնիքում  $65^{\circ}\text{C}$  ն ջերմության պայմաններում:

Որպեսզի ներկը լավ կլանվի, պատրաստուկները տեղադրել հաջորդաբար 70 և 96% սպիրտի լուծույթների մեջ:

Ներկել 15 րոպեի ընթացքում 5% Գիմզայի լուծույթում:

Ներկելուց հետո, մանրադիտակի տակ կարելի է տեսնել քրոմոսոմներ, որոնց քրոմատիդները ներկված են բաց և մուգ գույներով, իսկ այն հատվածներում, որտեղ տեղի են ունեցել քույր քրոմատիդների փոխա-

նակություններ, դիտվում է մուգ և բաց հատվածների հաջորդականություն:



**Նկ. 73 Բրոմդեզոքսիուրիդինով մշակված քրոմոսոմների քրոմատիդների տարբեր գունավորում**

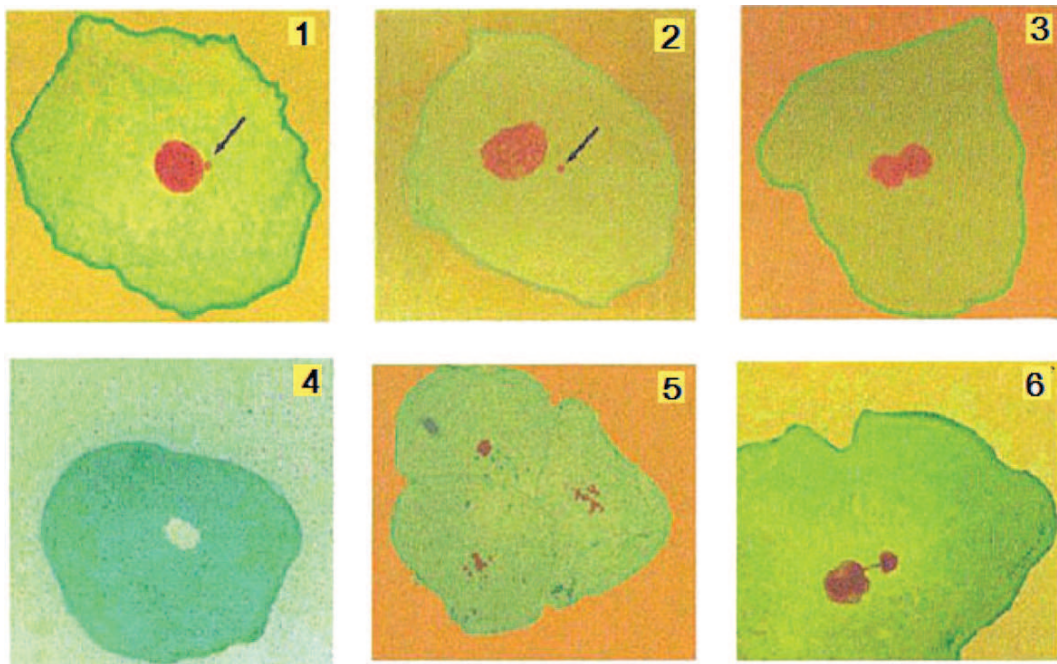
## **5.8. Միկրոկորիզային թեստ**

1973 թ. Հեդլը և Շմիդը իրարից անկախ առաջարկեցին միկրոկորիզային թեստ, որը հիմնված էր ոսկրածուծի բջիջներում միկրոկորիզների հաշվառման վրա: Հետագայում թեստը կիրառվեց տարբեր բջիջներում (լիմֆոցիտներում, լյարդի բջիջներում, մազերի ֆոլիկուլներում, բերանի խոռոչի բջիջներում և այլն): Միկրոկորիզային թեստը իր պարզության և արագ վերլուծության շնորհիվ դարձավ քիմիական միացությունների բջջագենետիկական ակտիվության սկրինինգի մեթոդ:

Միկրոկորիզները առաջանում են քրոմոսոմների հատվածներից, որոնք զրկված են ցենտրոմերներից և բացառվում են բջջային կորիզներից բջիջների բաժանման ժամանակ: Նրանք ներկայացնում են ացենտրիկ հատվածներ: Միկրոկորիզները կարող են նաև ձևավորվել ամբողջական քրոմոսոմներից, որոնք հետ են մնացել միտոզի անաֆազի փուլում: Այսպիսով, միկրոկորիզների հաշվառման տվյալները արտացոլում են հետազոտվող միացության կլաստոգեն և անէուգեն ազդեցության արդյունքները: Միկրոկորիզները քրոմատինային կլորավուն մարմնիկ-

ներ են, որոնք տեղադրվում են անմիջապես կորիզի հարևանությամբ: Գոյություն ունեն նաև տարբեր կորիզային անոմալիաներ՝ բինուկլեատներ, երբ մեկ բջջում առկա են երկու կորիզներ, կարիոռեքսիս՝ երբ կորիզը ներկայացված է առանձին սեգմենտավորված հատվածներով, պիկնոզ՝ երբ կորիզը ներկայացված է խիստ խտացված քրոմատինով և բավականաչափ փոքր է, կարիոլիզիս՝ երբ առկա է միայն կորիզային թաղանթը, «կոտրած ձվի» ֆենոմեն, երբ առկա է փոքր կորիզ, որը կամուրջով կապված է բջիջի հիմնական կորիզի հետ (նկար 74):

Միկրոկորիզային թեստը թույլ է տալիս գնահատել հետազոտվող



**Նկ. 74 Մարդու բջիջներում բացահայտված կորիզային անոմալիաների տեսակներ. 1,2-միկրոկորիզի առկայություն, 3-բինուկլեատ (կրկնակի կորիզ), 4-կարիոլիզիս, 5-կարիոռեքսիս, 6-«կոտրած ձվի» ֆենոմեն**

գործոնների բջջագենետիկական ազդեցությունը ինտերֆազային բջիջներում: Այն կիրառվում է մարդու վրա ներգործող քիմիական և ֆիզիկական գործոնների գենաթունության գնահատման նպատակով, *in vivo* և *in vitro* պայմաններում, ինչպես նաև ինքնաբուխ (սպոնտան) քրոմոսոմային խաթարումների բացահայտման համար:

Հայտնի է միկրոկորիզների ձևավորման մի քանի մեխանիզմներ: Դրանք կարող են ձևավորվել ԴՆԹ-ի երկշղթա խզումների կամ նրա

սինթեզի արգելակման արդյունքում: Սխալ ընթացող ռեպարացիայի ժամանակ, երբ քրոմոսոմային խզումները բերում են դիցենտրիկ և ագենտրիկ հատվածների առաջացման, բջջի հետագա բաժանման ընթացքում դուստր կորիզների միջև ի հաշիվ դիցենտրիկ հատվածների ձևավորվում են միջկորիզային կամուրջներ (դիտվում է որպես քրոմոսոմային խաթարումների մարկեր), իսկ ագենտրիկ հատվածները ձևավորվում են որպես միկրոկորիզներ: Միկրոկորիզները կարող են առաջանալ նաև քրոմոսոմների ոչ ճիշտ տարամիտման արդյունքում, օրինակ, բջջային ցիկլը վերահսկող գենների թերի աշխատանքի շնորհիվ:

Միկրոկորիզների ձևավորման մեխանիզմներից է նաև ամպլիֆիկացիայի սխալ ընթացքը, երբ ամպլիֆիկացված ԴՆԹ-ն լոկալիզացվում և հետագայում հեռացվում է բջջային ցիկլի S փուլում:

Այսպիսով, միկրոկորիզները քրոմոսոմների վնասվածքների կամ կորուստների կենսամարկերներ են: Միջկորիզային կամուրջները ԴՆԹ-ի սխալ ռեպարացիայի չափորոշիչ են, իսկ կորիզային բողբոջները՝ ամպլիֆիկացված ԴՆԹ-ի հեռացման (էլիմինացիայի) գործոն: Գոյություն ունեն միկրոկորիզներով բջիջների հետագա ճակատագրի տարբեր զարգացումներ: Ենթադրվում է, որ միկրոկորիզներով բջիջներն ապոպտոզի ճանապարհով կարող են վերանալ, կարող են վերադառնալ հիմնական կորիզ կամ դուրս մղվել բջջից:

Միկրոկորիզների և դրանց մեջ պարունակվող քրոմոսոմների չափերի միջև չկա ուղիղ կապ: Փոքր միկրոկորիզը կարող է պարունակել ինչպես մեծ քրոմոսոմի հատված, այնպես էլ ամբողջական քրոմոսոմ, կամ տարբեր քրոմոսոմների մի քանի հատվածներ: Հաստատված է ուղիղ կապ քրոմոսոմների խաթարումների թվի ավելացման, միտոզի ակտիվության և միկրոկորիզների առաջացման միջև: Հայտնի է նաև, որ միկրոկորիզների սպոնտան մակարդակը բարձրանում է տարիքի հետ կապված, նաև որ այն ավելի բարձր է կանանց, քան տղամարդկանց մոտ: Տարիքից կախված, բարձրանում է ամբողջական քրոմոսոմներ՝ հիմնականում X և Y քրոմոսոմներ, պարունակող միկրոկորիզների մակարդակը:

## 5.9. Բջջակինեզի ճնշմամբ միկրոկորիզային թեստ (cytokinesis-block micronucleus cytome assay)

Այս թեստը մշակվել է 20-րդ դարի 80-ական թվականներին: Քանի որ միկրոկորիզներն առաջանում են միայն բաժանվող բջիջներում, ապա միկրոկորիզային թեստի այս տարբերակը թույլ է տալիս տարբերել բաժանվող բջիջները չբաժանվողներից, ավելին՝ տարբերակել այն բջիջները, որոնք անցել են մեկ բջջային բաժանում: Բջջակինետիկական ուղեփակումն իրականացվում է ցիտոխալազին B-ի օգնությամբ, որը հանդիսանում է ակտինի պոլիմերիզացիայի արգելակիչ: Այն միկրոֆիլամենտար օղակի ձևավորման համար անհրաժեշտ գործոն է: Այդ օղակը բջջի բաժանման ժամանակ կրճատում է դուստր բջիջների միջև գտնվող բջջապլազման: Բջիջների մշակումը ցիտոխալազին B-ով բերում է երկկորիզային, իսկ հետագայում նաև բազմակորիզային բջիջների առաջացման:

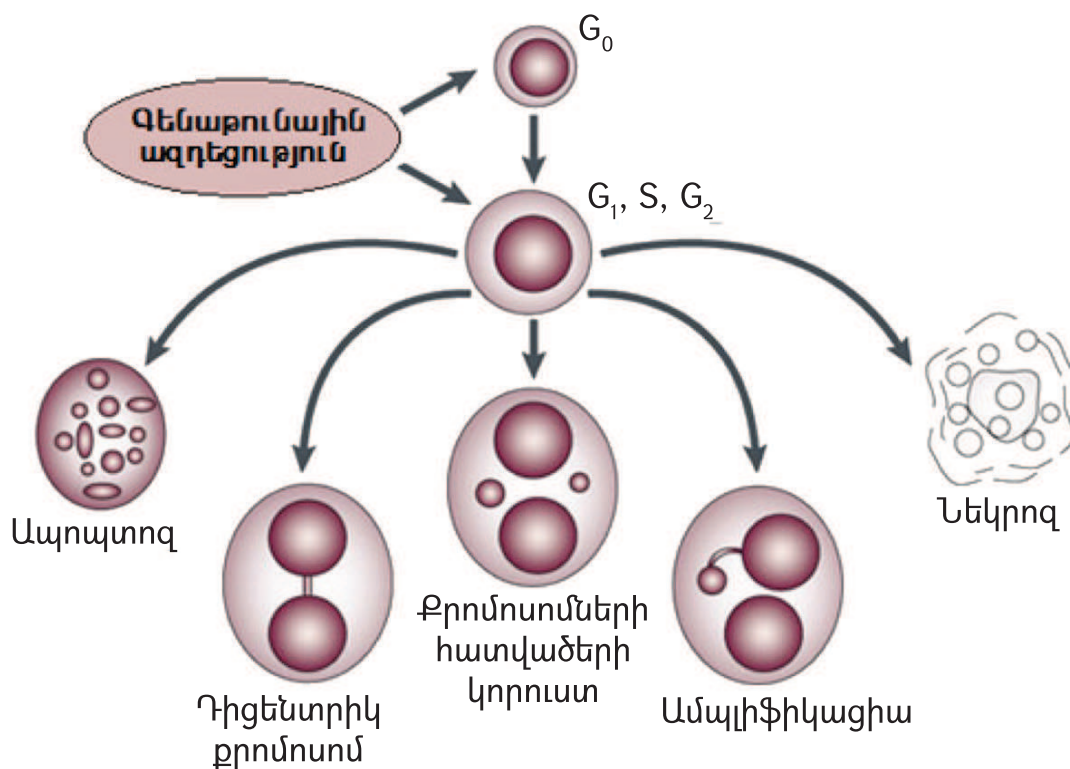
Ցիտոխալազին B-ի ազդեցության հետևանքով միտոզի ընթացքում ձևավորվում են երկկորիզային բջիջներ, որոնք ավարտել են կարիոկինեզը, սակայն չեն ենթարկվել բջջակինեզի:

Դա հնարավորություն է տալիս ամրագրել գենետիկական վնասվածքները բջիջների առաջին սերնդում: Ենթադրվում է, որ միակորիզային բջիջները արտացոլում են քրոմոսոմային կամ գենոմային մուտացիաների մակարդակը, որոնք առաջացել և կուտակվել են *in vivo*, իսկ միկրոկորիզներ կրող երկկորիզային բջիջները արտահայտում են վնասվածքների գումարային մակարդակը, որը կուտակվել է կուլտիվացումից առաջ և ձևավորվել առաջին միտոզի ժամանակ՝ *in vitro* պայմաններում:

Միկրոկորիզային թեստը թույլ է տալիս գնահատել քրոմոսոմների խզվածքները (կլաստոգեն էֆեկտ) և քրոմոսոմների կորուստը (անէուգեն էֆեկտ): Անէուգեններն առաջացնում են քրոմոսոմների կորուստ՝ գլխավորապես բաժանման իլիկի վրա ազդելու ճանապարհով: Ըստ այդմ՝ միկրոկորիզները կարող են ներառել ամբողջական քրոմոսոմներ, որոնց կարելի է բացահայտել ԴՆԹ ցենտրոմերային նմուշների կիրառմամբ:

Կլաստոգենները փոխազդում են ԴՆԹ-ի հետ և առաջացնում երկթելանի խզումներ, հետագայում բերելով ացենտրիկ հատվածների առաջացման:

Միկրոկորիզային մեթոդը ինտերֆազային բջիջներում թույլ է տալիս հաշվառել ոչ միայն միկրոկորիզների հաճախականությունը՝ որպես բջջագենետիկական ազդեցության հիմնական ցուցանիշի, այլև կորիզային փոփոխությունների տարբեր տեսակներ, որոնք բնորոշում են հյուսվածքի պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը և բջիջների վախճանի պրոցեսը՝ նեկրոզ կամ ապոպտոզ: Միկրոկորիզային թեստի կիրառմամբ կարելի է գնահատել նաև նուկլեոպլազմատիկ կամուրջները, կորիզային բողբոջները (նկար 75):

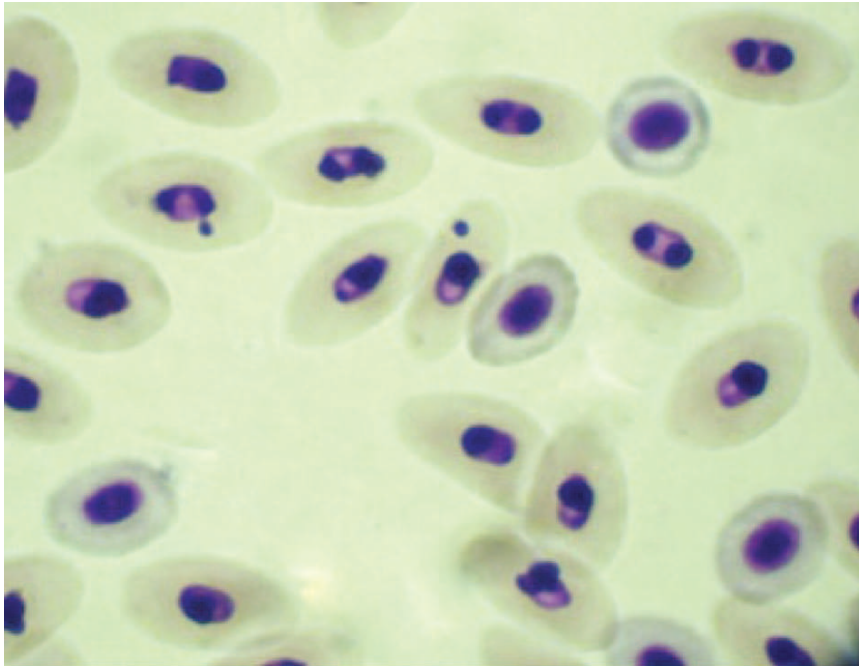


**Նկ. 75 Ցիտոկինետիկ ուղեփակմամբ միկրոկորիզային թեստի կիրառմամբ վնասված բջիջների գնահատում**

Բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի բջիջներում միկրոկորիզների ուսումնասիրության մեթոդն առաջարկվել է 1982 թվականին Ստիխի և գործընկերների կողմից: Այն մեծ կիրառություն ունի տարբեր հետազոտություններում, որոնք կոչված են *in vivo* պայմաններում մարդկանց



վրա անբարենպաստ գործոնների ազդեցությունը գնահատելու և տարբեր հիվանդությունների դեպքում միկրոկորիզների մակարդակը պարզելու համար (նկար 76):



Նկ. 76 Մարդու բջիջներում միկրոկորիզների առկայությունը

### **5.10. Լաբորատոր աշխատանք - բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի բջիջներում միկրոկորիզների գնահատում**

Հետազոտվող անձի հետ անց է կացվում հարցում: Հարցաթերթիկում գրանցվում են տվյալներ տարիքի վերաբերյալ, վնասակար սովորությունների մասին՝ ծխելու, ալկոհոլի օգտագործման, վերջին օրերի ընթացքում դեղամիջոցներ օգտագործելու, քիմիական նյութերի հետ շփման մասին.

- մինչև քսուկի վերցնելը բերանի խոռոչը ողողել,
- փայտյա մածկաթիակի օգնությամբ այտի ներսի կողմից քսուկ վերցնել,
- քսուկը հավասարաչափ տարածել առարկայակիր ապակու մակերեսով,

- ստացված պատրաստուկը ֆիքսել Կառնոայի ֆիքսատորի օգնությամբ (սպիրտ – քացախաթթվի լուծույթի խառնուրդ 3 : 1 հարաբերակցությամբ),
- չորացնել բացօթյա, 24 ժամվա ընթացքում,
- ֆիքսված քսուկները տեղադրել 1N HCL-ի մեջ 20-30 րոպեով 27°C ջերմաստիճանում,
- պատրաստուկները տեղադրել Շիֆի լուծույթի մեջ 90 րոպեով,
- անցկացնել պատրաստուկների մի շարք լվացումներ՝ թարմ պատրաստված նատրիում սուլֆիդի լուծույթով և թորած ջրով,
- 1-2 րոպեի ընթացքում ներկել «Fast green»-ով:

Միկրոկորիզների հետազոտումը էքսֆոլիատիվ բջիջներում անցկացվում է միայն այն դաշտում, որտեղ բջիջները տեղադրված են մեկ շերտով: Միկրոկորիզները հաշվում են այն դեպքում, երբ նրանք գտնվում են բջջի բջջապլազմայի մեջ կորիզի հետ նույն տեսանելի օպտիկական դաշտում: Պետք է հաշվի առնել միկրոկորիզի գույնը, ձևը և քրոմատինի կառուցվածքը բջջի կորիզի հետ համեմատած:

## 5.11. FISH (Ֆլուորեսցենտային in situ հիբրիդացում) մեթոդը

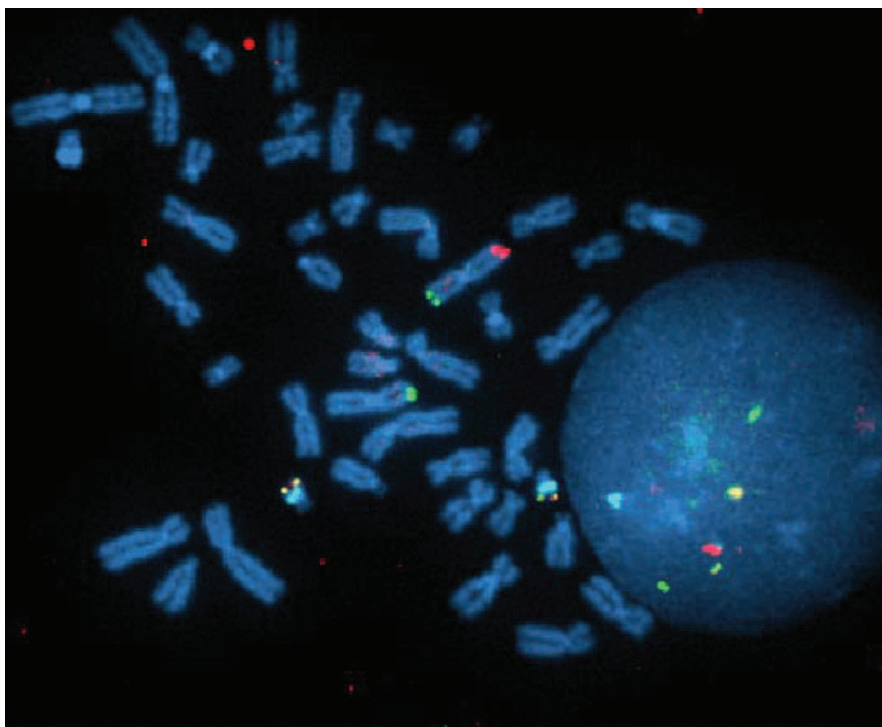
Մոլեկուլային բջջագենետիկայի հաջողությունները թույլ տվեցին մշակել քրոմոսոմների ուսումնասիրման in situ ֆլուորեսցենտային հիբրիդացիայի մեթոդը (FISH), որը գրեթե անսահմանափակ է դարձնում քրոմոսոմային շեղումների ախտորոշումը:

Վերջին տարիներին ստեղծվեցին քրոմոսոմների ԴՆԹ-ի հիբրիդացման նոր մեթոդներ և հնարավոր դարձավ հիբրիդացումը իրականացնել անմիջականորեն քրոմոսոմների անալիզի համար նախատեսված պատրաստուկների վրա: Դրա շնորհիվ կարելի է հայտնաբերել ԴՆԹ-ի կոնկրետ հաջորդականությունները անմիջականորեն մանրադիտակի տակ: FISH մեթոդի կիրառման համար անհրաժեշտ է ունենալ նիշակիր բնափոխված ԴՆԹ-ի հատվածներ, որոնք պարունակում են



նախապես հայտնի նուկլեոտիդների հաջորդականություն՝ այսպես կոչված զոնդ: Վերլուծվող ԴՆԹ-ն ենթարկվում է բնափոխման՝ ջերմաստիճանի ազդեցությամբ, որի արդյունքում այն ներկայացված է լինում մեկթել պարույրի տեսքով: Զոնդը տեղադրվում է մութ պայմաններում նախապես մշակված (բնափոխում անցած) պատրաստուկի վրա: Հետագոտվող, ԴՆԹ-ի մեկթել հաջորդականությունները զոնդի հաջորդականություններին կոմպլեմենտար լինելու դեպքում միանում են միմյանց՝ այսինքն հիբրիդացվում են: Չկապակցված զոնդը լվացվում է և հեռացվում, այնուհետև անցկացվում է հիբրիդացված զոնդի որոշումը:

FISH մեթոդը լայն տարածում ստացավ բազմաթիվ հետազոտությունների ժամանակ 1970 թվականից հետո: Մեծ առաջընթաց էր համարվում այն փաստը, որ ռադիոակտիվ նիշերի փոխարեն առաջարկվեց ֆլուորեսցենտային նիշերի օգտագործումը: Սակայն որոշակի հետազոտությունների ժամանակ, երբ անհրաժեշտ է որոշել ԴՆԹ-ի կարճ հաջորդականություններ՝ ֆլուորեսցենտ նիշը բավականին դժվար է հայտնաբերվում և կրկին կիրառում են ռադիոակտիվ նիշեր (նկար 77):



**Նկ. 77 Մարդու մետաֆազային և ինտերֆազային քրոմոսոմներում FISH մեթոդի կիրառմամբ ստացված թելոմերային հատվածների ուսումնասիրություն DAPI գունավորմամբ**

Ներկայումս ստեղծվել են քրոմոսոմների պատկերների վերլուծման համակարգչային հնարավորություններ: Զոնդի հետ քրոմոսոմների հատվածների հիբրիդացման արդյունքում ֆլուորեսցենտային մանրադիտակի տակ կարելի է դիտել գունավորված ամբողջական քրոմոսոմներ կամ որոշակի ԴՆԹ-ի հատվածներ:

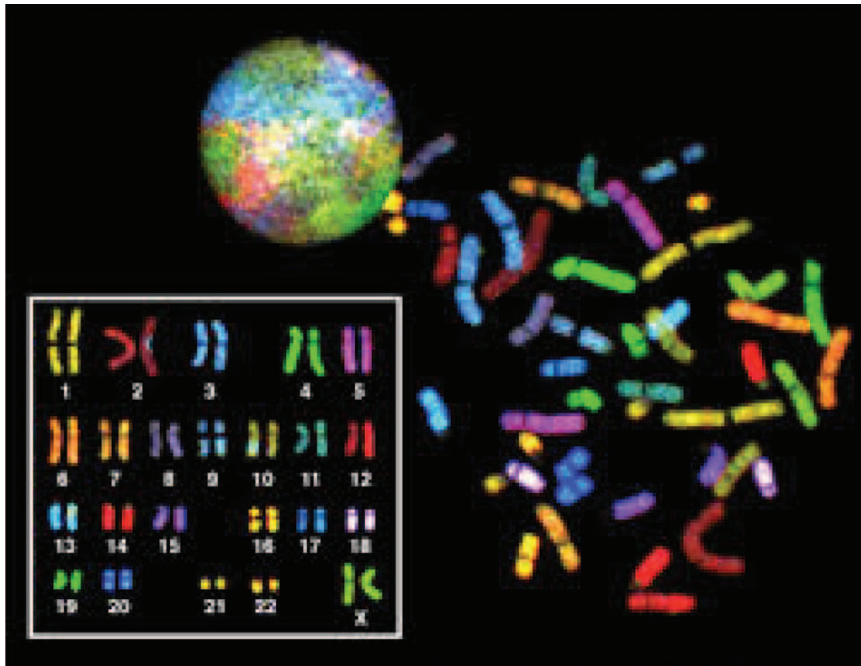
Մեթոդը հնարավորություն է տալիս բացահայտել ԴՆԹ-ի հաջորդականություններն անմիջապես քրոմոսոմի վրա, գնահատել քրոմոսոմների կառուցվածքային և քանակական փոփոխությունները: Օգտագործելով տարբեր քրոմոսոմների ԴՆԹ-ի հաջորդականությունների տարբերությունները՝ գիտնականները կարողացան քրոմոսոմները ներկել տարբեր գույներով:

FISH մեթոդը կիրառում են հետևյալ նպատակներով.

- Գեների քարտեզավորման համար, ինչը կիրառություն ունեցավ «Մարդու գենոմ» ծրագրի շրջանակներում:

- Քրոմոսոմների կառուցվածքային և քանակական փոփոխություններով ուղեկցվող տարբեր հիվանդությունների ախտորոշման համար:

Ներկայումս հիմնադրվել է տարբեր հիվանդությունների ախտորոշման համար նախատեսված զոնդերի կոմերցիոն արտադրություն: Ժամանակակից տեխնոլոգիաների կիրառման շնորհիվ հնարավոր է միաժամանակ օգտագործել մի քանի տասնյակ ԴՆԹ-զոնդեր: Բազմագույն FISH տարատեսակը (multicolor, multifluor կամ multiflex FISH) իր մեջ ներառում է մի քանի ֆլուորոքրոմների միակցություն, որոնց ազդանշանները առանձին գրանցվում են ֆիլտրերի կոմպլեկտների հաջորդական փոփոխմամբ: Գոյություն ունեն հատուկ համակարգչային ծրագրեր, որոնք, կարդալով գունային պատկերը, փոխում են այն և ստեղծում այսպես կոչված «կեղծ գույներ»: Արդյունքում ինչպես միագույն, այնպես էլ տարբեր գույներով ներկված հատվածները նոր գունավորում են ստանում (նկար 78):



Նկ. 78 Բազմագույն FISH տարատեսակով ներկված մարդու քրոմոսոմներ

## 5.12. Լաբորատոր աշխատանք՝ FISH վերլուծության համար նմուշների պատրաստում

### Նմուշների մշակում

Նախապես կուլտիվացված բջիջների սուսպենսզիան (կախույթը) ֆիքսվում և կաթեցվում է (մոտ 100 մկլ) ծածկապակիների վրա մետաֆազային թիրեղներում կամ ինտերֆազային կորիզներում համապատասխան խաթարում(ներ)ը FISH վերլուծությանը ենթարկելու համար:

1. Պատրաստել պեպսինի լուծույթ՝ 100 մլ թորած ջուր, 500 մկլ HCl (0.2N), 100 մկլ պեպսինի լուծույթ (10%): Գործընթացն իրականացվում է ջրային բաղնիքում՝ 37°C պայմաններում:

2. Լվանալ PBS-ում (ֆոսֆատային բուֆեր):

3. Կատարել հետֆիքսացիա ֆորմալդեհիդի լուծույթով՝ PBS + MgCl<sub>2</sub> + ֆորմալդեհիդ (40%-ոց): 100 մկլ ֆորմալդեհիդի լուծույթը մանր կաթիլներով տարածել ծածկապակու վրա և ծածկել նմուշներով:

4. Հեռացնել ծածկապակիները և նմուշները լվանալ PBS-ով:

5. Նմուշները ենթարկել դեհիդրատացիայի էթանոլի տարրեր տոկոսային պարունակությամբ լուծույթներով՝ 70%, 85% և 96%:

6. Դեհիդրատացիայից հետո կաթեցնել զոնդը (որոշված քանակով), ծածկել ծածկապակիով, սոսնձել ռետինե սոսնձով և դնել դենատուրացիայի 73-75°C:

7. Նմուշները դրվում են խոնավ խցիկի մեջ և պահվում թերմոստատում 37°C 24 ժամ:

### ***Նմուշների լվացում, II օր***

1. Թերմոստատից հանելուց հետո նմուշները լվացվում են 1x SSC-ի լուծույթում, ջրային բաղնիքում՝ 65°C:

2. Նմուշները լվացվում են 4x SSC+Tween լուծույթում սենյակային ջերմաստիճանում:

3. Նմուշները լվացվում են PBS-ով:

4. Նմուշները ենթարկում են դեհիդրատացիայի էթանոլի տարրեր տոկոսային պարունակությամբ լուծույթներով՝ 70%, 85% և 96%:

5. Չորացվում են մուրա պայմաններում:

6. Նմուշների վրա կաթեցվում է 40մկլ DAPI և պահվում է -20°C պայմաններում:

7. Ֆլուորեսցենտային մանրադիտակի տակ դիտվում են քրոմոսոմների այն հատվածները, որոնք գունավորվել էին զոնդի հետ հիբրիդացման արդյունքում:

## **6. Մոլեկուլային - գենետիկական մեթոդներ**

Մոլեկուլային – գենետիկական մեթոդները մեծ և բազմազան մեթոդների խումբ են, որոնք հիմնված են նուկլեինաթթուների վերլուծության վրա՝ առաջին հերթին ԴՆԹ-ի մոլեկուլների: Դրանք կիրառվում են ԴՆԹ-ի հատվածի կառուցվածքում (ալելում, գենում, քրոմոսոմի հատվածում փոփոխությունների բացահայտման նպատակով, ընդհուպ մինչև հիմքերի առաջնային հաջորդականության վերծանումը: Այսպիսով, մոլեկուլային – գենետիկական մեթոդների հիմնական նպատակն է մուտացիաների ախտորոշումը, ժառանգական հիվանդություններ-

րի առաջացման պատճառների բացահայտումը, ինչպես նաև մուտա-  
ցիաների հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ կրողների հայտնաբերումը: Ըստ  
էության՝ մոլեկուլային կամ ԴՆԹ ախտորոշումը ժառանգական հիվան-  
դությունների հայտնաբերման առավել օբեկտիվ մեթոդ է:

Ցանկացած մոլեկուլային-գենետիկական հետազոտությունների  
առաջնային փուլ է հանդիսանում նուկլեինաթթուների անջատումը  
հյուսվածքի նմուշից: Մարդու ԴՆԹ-ն կարելի է անջատել կորիզ պարու-  
նակող ցանկացած բջջից: Մարդու գենոմային ԴՆԹ-ն առավել հաճախ  
անջատում են լեյկոցիտներից: Հետագա քայլերը հետևյալն են՝ նախ  
առանձնացնում են կորիզները, պրոտեոլիտիկ եղանակով քայքայում  
են սպիտակուցները: Այնուհետև անջատում են ԴՆԹ-ի բարձրամոլե-  
կուլային և ցածրամոլեկուլային ֆրակցիաները: Ավելի ժամանակակից  
են ԴՆԹ-ի անջատման սորբենտային մեթոդները: Նախնական փուլում  
բջիջները դետերգենտների օգնությամբ ենթարկում են լիզիսի, որից հե-  
տո խառնուրդին ավելացնում են սիլիկագել, որի վրա նստում է ԴՆԹ-ն:  
Այնուհետև սիլիկագելը լվացվում է, որից հետո լվացվում է նաև ԴՆԹ-ն:

ԴՆԹ-ի նմուշները կրկնապատկում են մոլեկուլային կլոնավորմամբ  
կամ պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի միջոցով:

Մոլեկուլային կլոնավորումը (գենային ինժեներիան, ռեկոմբինանտ  
ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիաները) մեթոդների ամբողջություն է, որը թույլ է  
տալիս իրագործել ԴՆԹ-ի փոխանցումը մեկ օրգանիզմից մյուսը, ընտ-  
րել ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ն կրող բջիջները և ստանալ այդ բջիջներում  
սինթեզվող յուրահատուկ սպիտակուցներ:

Պոլիմերազային շղթայական ռեակցիան ԴՆԹ-ի ամպլիֆիկացիայի  
մեթոդ է, որի օգնությամբ մի քանի ժամվա ընթացքում հնարավոր է  
ստանալ մեծ քանակով հետազոտվող ԴՆԹ-ի պատճեններ: Մեթոդը  
առաջարկվել է ամերիկյան գիտնական Քերի Մյուլիսի կողմից 1985  
թվականին: Մեթոդի էությունը կայանում է հետազոտվող գենոմային  
ԴՆԹ-ի կադապարի հիման վրա գենի փոքր հատվածի կամ ԴՆԹ-ի այլ  
հատվածի ընտրողական պատճենահանման մեջ: Այդ հետազոտվող  
հատվածում ենթադրվում է մուտացիայի առկայություն: ՊՇՌ մեթոդը  
կիրառելու համար անհրաժեշտ է ստեղծել երկու պրայմերներ ԴՆԹ-ի

թիրախ հատվածի ծայրամասային հաջորդականությունները իմանալով: Պրայմերներն օլիգոնուկլեոտիդային հաջորդականություններ են: Պրայմերները բնափոխված ԴՆԹ-ին ավելացնելուց հետո կապվում են կոմպլեմենտար հաջորդականությունների հետ, որով թիրախ հատվածը սահմանափակվում է: Ազատ նուկլեոտիդների և ջերմակայուն ԴՆԹ-պոլիմերազայի արկայությամբ տեղի է ունենում թիրախին կոմպլեմենտար ԴՆԹ-հատվածի սինթեզը: ԴՆԹ-ի նոր սինթեզված հատվածները կաղապար են նման հատվածների հետագա սինթեզի համար: Առաջին փուլում կաղապարային ԴՆԹ-ն վերածում են մեկթել կառույցի՝ լուծույթը տաքացնելով ավելի քան  $95^{\circ}\text{C}$  մի քանի րոպեների ընթացքում: Հետո հաջորդում են երեք կարճաժամկետ գործողություններ, որոնց տևողությունը կազմում է մի քանի տասնյակ վարկյաններ.

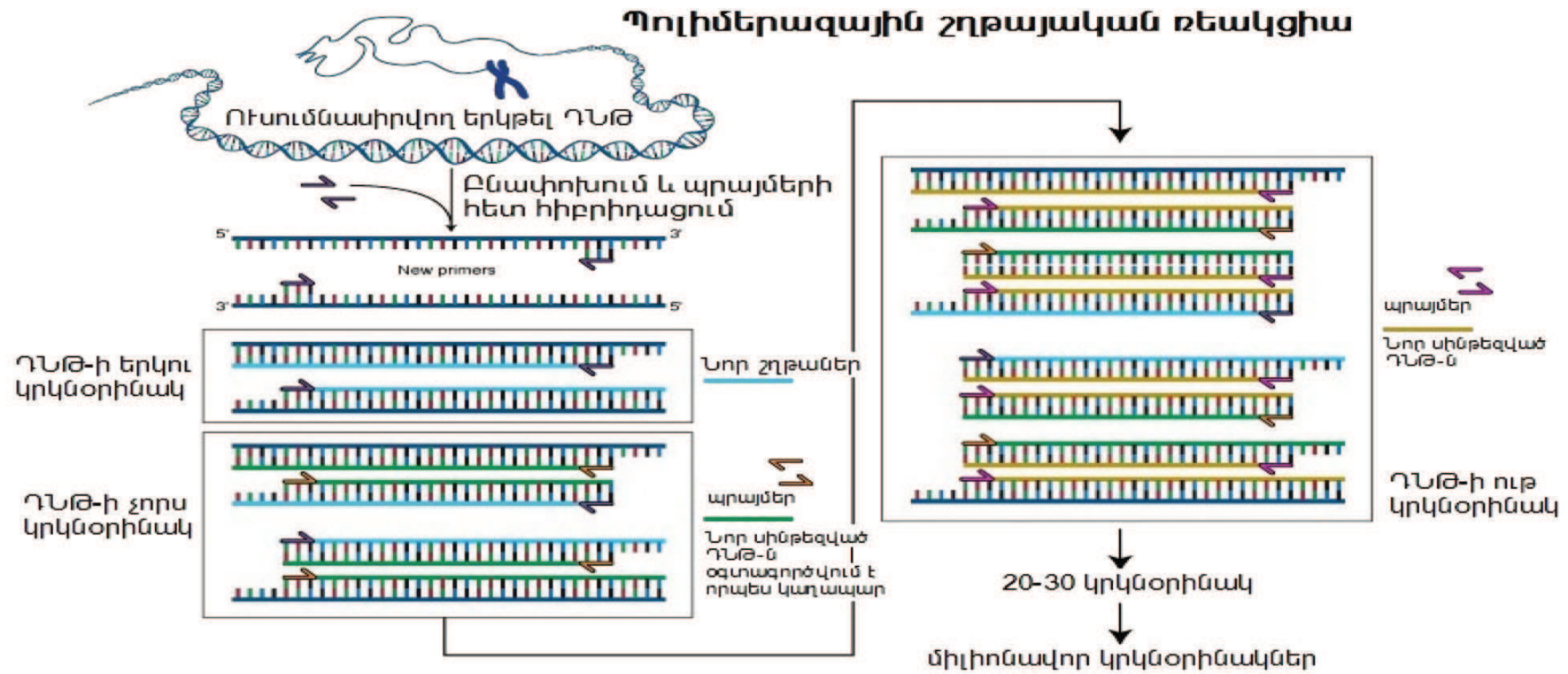
1. Հետազոտվող ԴՆԹ-ն պրայմերների հետ համատեղ ենթարկվում է հիբրիդիզացիայի, որը ընթանում է մինչև  $30-50^{\circ}\text{C}$  լուծույթի սառեցմամբ:

2. ԴՆԹ-ի սինթեզ, սկսած պրայմերից, որը իրականացվում է լուծույթի ջերմաստիճանի բարձրացմամբ  $55^{\circ}\text{C}$  մինչև  $70^{\circ}\text{C}$ , ինչն առավել արդյունավետ է ջերմակայուն ԴՆԹ-պոլիմերազի գործունեության համար:

3. Սինթեզված ԴՆԹ-ի բնափոխում, որն իրականանում է մինչև  $90^{\circ}\text{C}$  լուծույթի ջերմաստիճանի բարձրացմամբ:

Հետագայում բոլոր քայլերը կրկնվում են սկսած 1 կետից: Այսպիսով, յուրաքանչյուր փուլում ջերմաստիճանի փոփոխմամբ ընթանում է պրայմերներով սահմանափակված ԴՆԹ-ի հատվածների կրկնապատկում (մինչև միլիոն պատճեններ): ՊՇՌ-մեթոդը լայն կիրառում ունի ժառանգական հիվանդությունների և վարակների մոլեկուլային ախտորոշման, ինչպես նաև դատական բժշկության, գենոմային մատնատպության և մոլեկուլային մարդաբանության ասպարեզում:





Նկ.79 Պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի ընթացք

**ԴՆԹ-ի հատվածների էլեկտրաֆորեզը** ապահովում է դրանց բաժանումը ագարոզի կամ պոլիակրիլամիդային հելի մեջ և կիրառվում է մասնավորապես ՊՇՌ-ի արդյունքները տեսանելի դարձնելու համար: Հելի վրա տեղադրված ԴՆԹ-նմուշը հոսանքի ազդեցությամբ սկսում է տեղաշարժվել <-> բևեռից դեպի <+>, ըստ որում, ընթացքի արագությունը կապված է ԴՆԹ-ի հատվածի մեծությունից: Արդյունքում տեղի է ունենում երկարությամբ տարբերվող ԴՆԹ-ի նմուշների բաժանումը հելի մեջ: Ինչքան կարճ է ԴՆԹ-ն, այնքան ավելի արագ է շարժվում և մեծ տարածություն է անցնում ավելի երկար մոլեկուլների համեմատ: Էթիդիում բրոմիդով գունավորելուց հետո ԴՆԹ-ն ուլտրամանուշակագույն լամպի տակ լուսարձակվում է կարմիր գույնով:

ԴՆԹ-էլեկտրաֆորեզի միջոցով առավել պարզ են ախտորոշվում դելեցիաները և ինսերցիաները, քանի որ դրանք փոխում են ԴՆԹ-ի ամպլիֆիկացված հատվածի երկարությունը, հետևաբար նաև շարժունակությունը: Այդպիսի մուտացիաների ախտորոշման համար բավական է կատարել ՊՇՌ-ն յուրահատուկ պրայմերների և էլեկտրոֆորեզի կիրառմամբ, որից հետո համադրել ԴՆԹ-ի ամպլիֆիկացված հատվածը նորմայում և հիվանդի մոտ: Ավելի երկարատարած ներգենային դելեցիաների ախտորոշման համար հարմար մեթոդ է մուլտիպլեքս ՊՇՌ-ն, որն ընթանում է էլեկտրաֆորեզի միջոցով ԴՆԹ-ի ամպլիֆիկացված հատվածների հետագա բաժանմամբ: Միաժամանակ ամպլիֆիկացվում են մի քանի ներգենային հատվածներ՝ հիմնականում էկզոններ, ընդ որում, պրայմերներն ընտրվում են այնպես, որ այդ հատվածները տարբերվեն երկարությամբ և էլեկտրաֆորետիկ շարժունակությամբ:

Հիմքերի փոխանակումը չի փոխում հատվածների երկարությունը, հետևաբար դրանց որոշուման համար կարելի է օգտագործել **ռեկստրիկցիոն հատվածների երկարության պոլիմորֆիզմի մեթոդը և սեկվենավորումը**: Նուկլեոտիդների փոխանակումների զգալի թիվը բերում է ԴՆԹ-ի հաջորդականություններում տարբեր ռեստրիկտազների համար նոր սայտերի առաջացմանը: Արդյունքում ԴՆԹ-ի նորմալ և նուկլեոտիդի փոխարինմամբ հատվածները կտրվում են միևնույն ռեկստրիկտազով երկարությամբ տարբերվող հատվածների: Էլեկտրաֆորե-



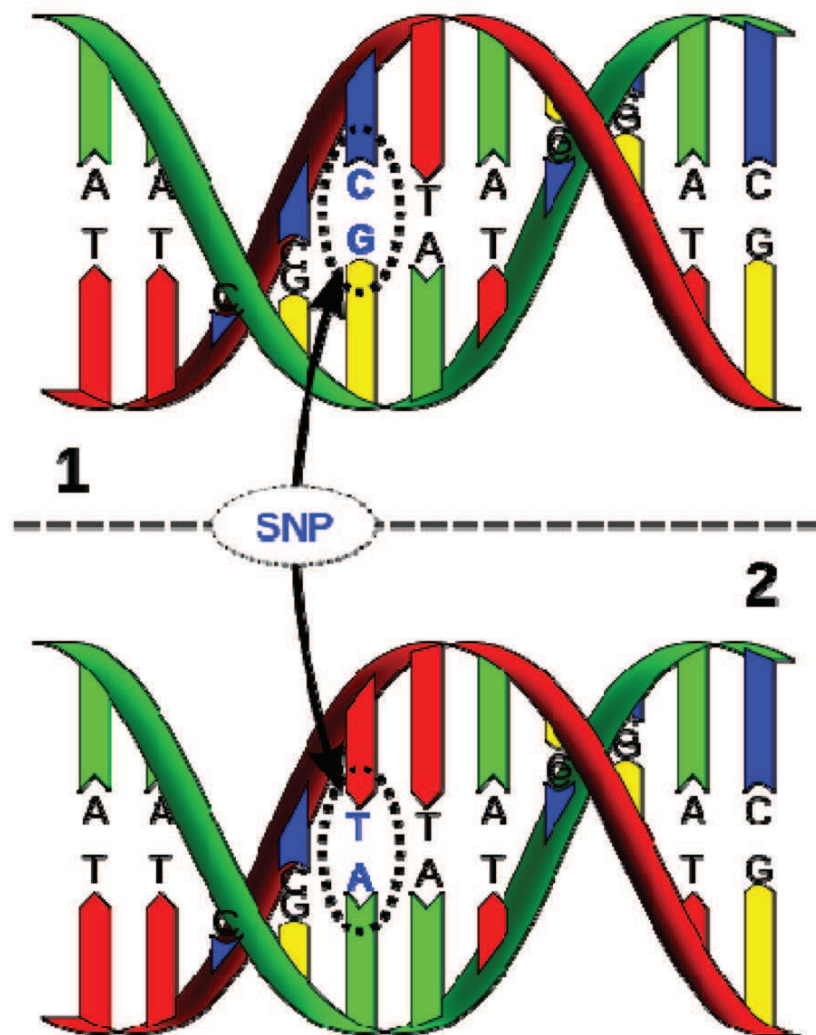
զի կիրառմամբ տարբեր երկարությամբ հատվածները հեշտությամբ հնարավոր է բացահայտել: ԴՆԹ-ի սեկվենավորմամբ որոշում են նուկլեոտիդային հաջորդականությունները: Այս մեթոդը օգտագործվում է մարդու գենոմի ուսումնասիրության նպատակով նորմայում և հիվանդությունների ժամանակ: Սեկվենավորմամբ որոշում են գեների ալելային տարբերակները նաև գենային մուտացիաների տարբեր տեսակները: «Մարդու գենոմ» ծրագրի արդյունք հանդիսացավ մարդու գենոմի նուկլեոտիդային հաջորդականությունների բացահայտումը, ինչն իրականացվել էր ԴՆԹ-ի սեկվենավորման մեթոդների կիրառմամբ:

Մշակվել են **միկրոչիպային տեխնոլոգիաներ**, որոնց օգնությամբ հնարավոր է անցկացնել տասնյակ և հարյուրավոր մուտացիաների միաժամանակ տեստավորում: ԴՆԹ օլիգոնուկլեոտիդային զոնդերը չնչին քանակով տեղադրվում է ամուր կրողների՝ չիպերի վրա, որից հետո անցկացվում է ԴՆԹ-ի հետազոտվող նմուշների հետ դրանց հիբրիդացումը: Միկրոչիպերի նանոտեխնոլոգիաների կիրառմամբ զանգվածային հետազոտություններ տարվում են տարբեր հիվանդների մոտ: Նման գենետիկական նիշերի միաժամանակ թեստավորումը հիվանդների խմբում և ստուգիչում թույլ է տալիս արդյունավետ կերպով առանձնացնել հիվանդության հետ կապված պոլիմորֆիզմները:

Ներկայումս մոլեկուլային-գենետիկական ավանդական մեթոդները զիջում են **ամբողջ գենոմի էքսպրեսիայի և սկանավորման** հետազոտություններին: Լիարժեք գենոմային սկանավորման իրականացումը հնարավոր դարձավ վերջին տասնամյակներում մի շարք բացահայտումների և տեխնոլոգիական նորամուծությունների շնորհիվ: Մարդու անհատական գենոմների սեկվենավորման ընթացքում հայտնաբերվել է հսկայական տարատեսակություն եզակի նուկլեոտիդների պոլիմորֆիզմի վերաբերյալ – SNPs (նկար 80): Մշակվել են նոր սերնդի բարձր տեխնոլոգիական մեթոդներ՝ GWAS (Genome-Wide Association Scan), որոնք թույլ են տալիս միաժամանակ նույնակայացնել մինչև միլիոն SNPs:

Միկրոչիպերի նանոտեխնոլոգիաների կիրառմամբ զանգվածային հետազոտություններ տարվում են տարբեր հիվանդների մոտ: Նման

գենետիկական նիշերի միաժամանակ տեստավորումը հիվանդների խմբում և ստուգիչում թույլ է տալիս արդյունավետ կերպով առանձնացնել հիվանդության հետ կապված պոլիմորֆիզմները:



Նկ. 80 Եզակի նուկլեոտիդների պոլիմորֆիզմ:

## Գրականություն

1. **Եղոյան Ռ. Հ.** «Գենետիկա սելեկցիայի հիմունքներով», Երևան «Իրավունք», 2011, 274 էջ:
2. **Կիրակոսյան Ա. Գ.** Գենետիկայի խնդիրների ժողովածու, Երևան, «Զանգակ», 2010, 176 էջ:
3. **Հարությունյան Ռ. Մ., Քոչար Ն.** «Հայ ժողովրդի մարդաբանություն և էկոլոգիական գենետիկա», Երևան, 1996, 233 էջ:
4. **Հովհաննիսյան Գ. Գ., Գևորգյան Ա. Լ.** «Մարդու մոլեկուլային բջջագենետիկա», Երևան, ԵՊՀ հրատարակչություն, 2007, 54 էջ:
5. **Айала Ф.** «Введение в популяционную и эволюционную генетику» М., 1984, с. 60-64.
6. **Бочков Н. П.** Клиническая генетика. -Москва, ГЭОТАР-МЕД, 2001, 448 с.
7. **Горбунова Н. В.** Генетика человека с основами медицинской генетики. Москва, издательский центр «Академия», 2012. - 240с.
8. **Жимулев И. Ф.** Общая и молекулярная генетика. – Новосибирск : Сибирское университетское издательство, 2003, 479с.
9. **Захаров А. Ф., Бенюш В. А., Кулешев Н. П.** Хромосомы человека: Атлас. – Москва.: Медицина, 1982, 263с.
10. **Ильинских Н. И., Новицкий В. В., Ванчугова Н. Н., Ильинских И. Н.** Микроядерный тест и цитогенетическая стабильность. – Томск :Изд-во Том. Ун-та,1992,272с.
11. **Инге-Вечтомов С. Г.** Генетика с основами селекции, Учебник для студдентов высших учебных заведений, 2-е издание, ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л, Санкт-Петербург, 2010.
12. **Кондратьева В. М, Максимюк Н. Н.** Методы изучения генетики человека.- *Учебно-методическое пособие*, Великий Новгород, 2010, 60с.
13. **Мутовин Г. Р.,** Основы клинической генетики.- Москва, «Высшая школа», 2001, 234с.
14. **Нерсисян А. К.** Микроядерный тест в эксфолиативных клетках человека как метод изучения действия мутагенов /канцерогенов. Цитология и генетика. Киев,1996. Т.30, N 5, 91-96 с.
15. **Рахманин Ю. А.,Сычева Л. П.** Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях. – Москва, 2007, 316 с.
16. **Топорнина Н. А., Столинская Н. С.** Генетика человека.- Москва, Владос, 2001, 96с.

17. **Фогель Ф.**, Мотульски А. Генетика человека. – Москва, 1990. – Т. 1-3.
18. **Швецов А. Г.**, Основы генетики. – Великий Новгород, 1988, 55с.
19. **Шевченко В. А., Топорнина Н. А., Стволинская Н. С.** „Генетика человека,, учебник для вузов, Москва, Владос, 2004, 240с.
20. **Шкурят Т. П., Асланян М. М. и соавторы.** Генетика человека. Электронный учебник, Москва.
21. Cohen HR<sup>1</sup>, Royce-Tolland ME, Worringer KA, Panning B. Chromatin modifications on the inactive X chromosome. Prog Mol Subcell Biol. 2005;38:91-122.
22. Titenko-Holland N. Moore L. E. Smith M. T. Measurement and characterization of micronuclei in exfoliated human cells by fluorescence in situ hybridization with a centromeric probe // Mutat. Res. -1994. -312, N 1.-P. 39-50.

## **Համացանցային էջեր**

- [www.snpedia.com](http://www.snpedia.com)
- [www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)
- [www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)
- [www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org)
- [www.pharmakbg.org](http://www.pharmakbg.org)
- [www.ncbi.org](http://www.ncbi.org)
- [www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/genomes-maps/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/genomes-maps/)
- [www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/genetics-medicine/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/genetics-medicine/)
- [www.biospsma.spb.ru/SZGMU\\_SITE/M\\_Genetics/Cytogenetic\\_method\\_for\\_the\\_study\\_of\\_human\\_hereditiy.html](http://www.biospsma.spb.ru/SZGMU_SITE/M_Genetics/Cytogenetic_method_for_the_study_of_human_hereditiy.html)
- [www.medkursor.ru/biblioteka/nerve31/degener/4858.html](http://www.medkursor.ru/biblioteka/nerve31/degener/4858.html)

## Բովանդակություն

|                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Ներածություն .....                                                                                | 3   |
| 1. Տոհմաբանական վերլուծություն .....                                                              | 6   |
| 1.1. Մոլեկուլային-գենետիկական մեթոդը տոհմաբանության մեջ .....                                     | 21  |
| 1.2. Գործնական աշխատանք .....                                                                     | 24  |
| 2. Դերմատոգլիֆիկական վերլուծություն .....                                                         | 43  |
| 2.1. Լաբորատոր աշխատանք .....                                                                     | 53  |
| 3. Երկվորյակային մեթոդ .....                                                                      | 55  |
| 3.1. Գործնական աշխատանք .....                                                                     | 61  |
| 4. Պոպուլյացիոն (տեղախմբային) վիճակագրական մեթոդ .....                                            | 62  |
| 4.1. Գործնական աշխատանք .....                                                                     | 69  |
| 5. Բջջագենետիկական մեթոդ .....                                                                    | 79  |
| 5.1. Քրոմոսոմների դիֆերենցիալ ներկում .....                                                       | 85  |
| 5.2. Մետաֆազային քրոմոսոմների վերլուծության մեթոդ .....                                           | 88  |
| 5.3. Լաբորատոր աշխատանք .....                                                                     | 90  |
| 5.4. Սեռական քրոմատինի որոշման մեթոդ .....                                                        | 92  |
| 5.5. Լաբորատոր աշխատանք .....                                                                     | 95  |
| 5.6. Քույր քրոմատիդային փոխանակումների<br>հաշվառման մեթոդը .....                                  | 96  |
| 5.7. Լաբորատոր աշխատանք - քույր քրոմատիդային<br>փոխանակությունների ուսումնասիրություն .....       | 96  |
| 5.8. Միկրոկորիզային տեստ .....                                                                    | 97  |
| 5.9. Բջջակինեզի ճնշմամբ միկրոկորիզային թեստ .....                                                 | 100 |
| 5.10. Լաբորատոր աշխատանք - բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի<br>բջջներում միկրոկորիզների գնահատում ..... | 102 |
| 5.11. FISH (ֆլուորեսցենտ in situ հիբրիդացման) մեթոդը .....                                        | 103 |
| 5.12. Լաբորատոր աշխատանք՝ FISH վերլուծության համար<br>նմուշների պատրաստում .....                  | 106 |
| 6. Մոլեկուլային - գենետիկական մեթոդներ .....                                                      | 107 |
| Գրականություն .....                                                                               | 114 |









ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

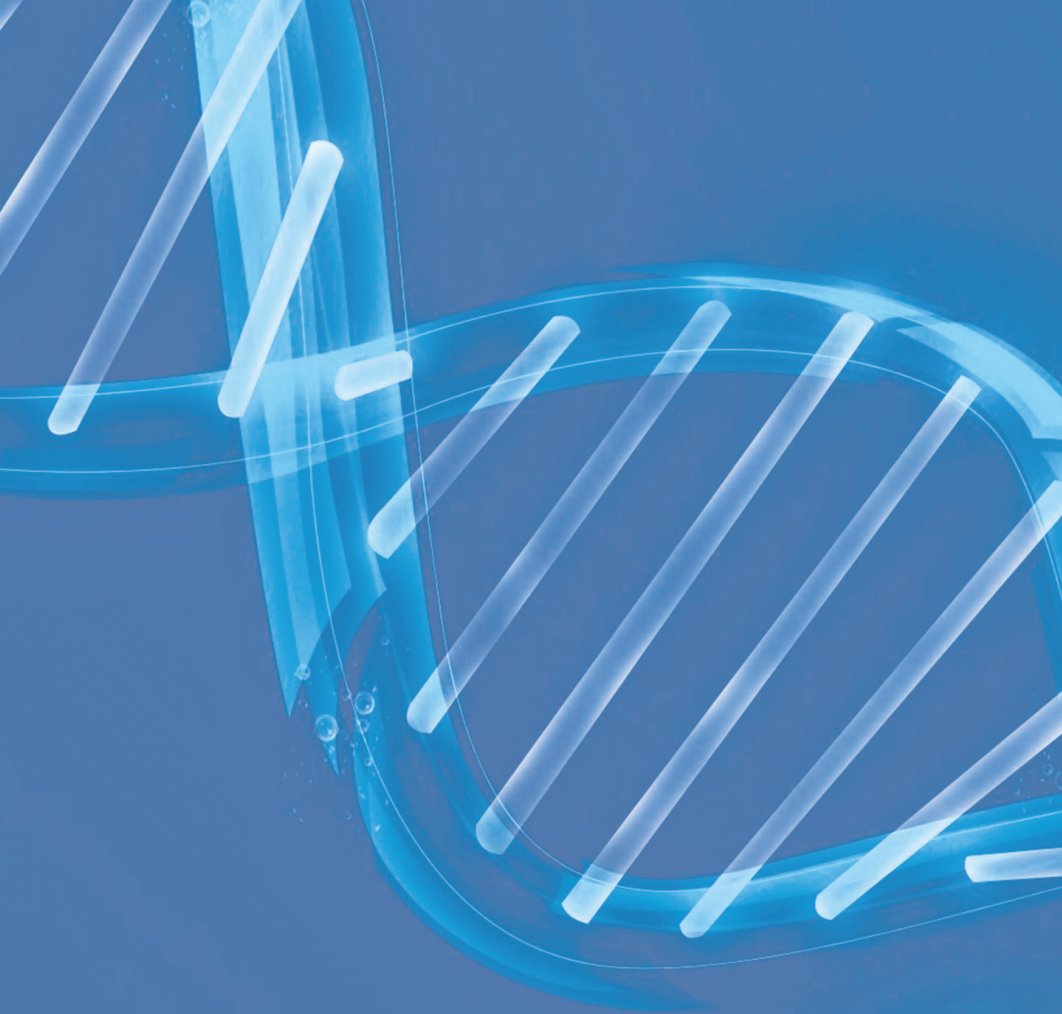
Գ. Զալինյան, Ա. Կիրակոսյան

Մարդու  
գենետիկայի  
մեթոդներ

Համակարգչային ձևավորող՝ Կ. Չալաբյան  
Կազմի ձևավորող՝ Ա. Պատվականյան  
Հրատ. խմբագիր՝ Լ. Հովհաննիսյան

Չափսը՝ 60x84 1/16: Տպ. մամուլը՝ 7.5:  
Տպաքանակը՝ 100 օրինակ:

ԵՊՀ հրատարակչություն  
ք. Երևան, 0025, Ալեք Մանուկյան 1



ՄԱՍՏԱՐԱԿՅՈՒԹՅՈՒՆ  
ԵՐԵՎԱՆ 2014