ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ

Пән атауы: Қолданбалы генетика және геномика

Дәріс 8

Медициналық генетика және геномика: тұқым қуалайтын аурулар, генетикалық маркерлер

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Тұқым қуалайтын аурулардың молекулалық-генетикалық негіздерін, генетикалық маркерлердің ерекшеліктерін және олардың медициналық диагностикадағы маңызын қарастыру.

Дәрістің жоспары:

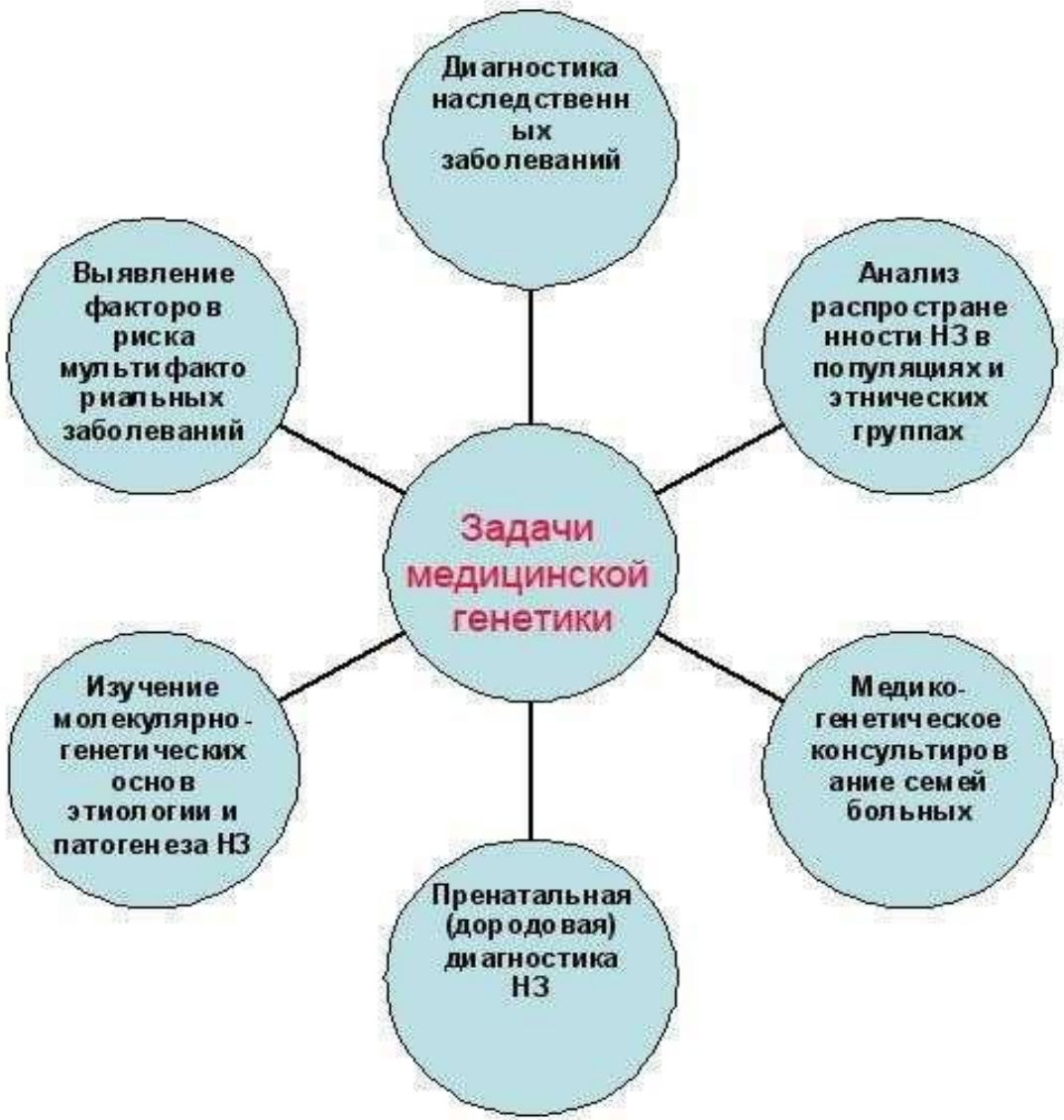
1. Медициналық генетика мен геномиканың негізгі ұғымдары.
2. Тұқым қуалайтын аурулардың жіктелуі және пайда болу механизмдері.
3. Моногенді, хромосомалық және мультифакторлық аурулардың ерекшеліктері.
4. Генетикалық маркерлердің түрлері және клиникалық маңызы.
5. Тұқым қуалайтын ауруларды анықтаудың молекулалық-генетикалық әдістері.
6. Геномдық зерттеулердің диагностика мен дербестендірілген медицинадағы маңызы.

Оқыту нәтижелері

Дәрісті меңгергеннен кейін докторант:

1.Медициналық генетика мен геномиканың негізгі ұғымдарын, мақсаттары мен міндеттерін түсіндіре аалады.
2.Тұқым қуалайтын аурулардың генетикалық негіздерін және олардың негізгі жіктелуін Сипаттай алады.
3.Моногенді, хромосомалық және мультифакторлық аурулардың ерекшеліктерін ажыратады.
4.Хромосомалық аномалиялардың пайда болу механизмдерін, трисомия мен мозаицизмнің ерекшеліктерін түсіндіре алады.
5.Даун, Эдвардс, Клайнфельтер және Тернер синдромдарының генетикалық себептері мен клиникалық белгілерін салыстыра алады.
6.Гендік аурулардың тұқым қуалау заңдылықтарын және олардың клиникалық көріністерін сипаттай алады.
7.Генетикалық маркерлердің түрлерін және олардың тұқым қуалайтын ауруларды анықтаудағы маңызын түсіндіре алады.
8.Пренаталдық скрининг пен молекулалық-генетикалық диагностика әдістерінің қолданылуын талдай алады.
9.Геномдық зерттеулердің генетикалық кеңес беру мен дербестендірілген медицинадағы маңызын бағалай алады.

Медициналық генетика -бұл медицина саласы, адамдардың әртүрлі популяцияларындағы тұқым қуалаушылық және өзгергіштік құбылыстарын, қалыпты және патологиялық белгілердің көрінісі мен даму ерекшеліктерін, аурулардың генетикалық бейімділік пен қоршаған орта жағдайларына тәуелділігін зерттейтін ғылым.



Тұқым қуалайтын аурулар -бұл гендік немесе хромосомалық мутацияға байланысты аурулар. Адамдарда 20 000-нан 25000-ға дейін ген бар. Генетикалық мутация бір немесе бірнеше гендер өзгерген кезде пайда болады. Егер бұл генетикалық өзгеріс балаларға берілсе, онда бұл тұқым қуалайтын генетикалық ауру.



Тұқым қуалайтын аурулар

Хромосомдық

(Хромосомалардың құрылымы мен санының өзгеруі)

Аурулар:

- ✓ Синдром Дауна
- ✓ Синдром Клайнфельтера,
- ✓ Синдром Шершевского – Тернера и др.

Синдром- тұқым қуалайтын аурулармен бірқатар мүшелерді немесе мүшелер жүйесін қамту.

Гендік

Гендер құрылымының өзгеруі, нуклеотидтердің орналасу реттілігінің бұзылуы

Моногенді

(зат алмасу аурулары)

Бір гендегі мутация

Аурулар:

- ✓ Альбинизм
- ✓ Фенилкетанурия
- ✓ Галактоземия и т. д.

Полигенді

Бірнеше гендегі мутация

Аурулар:

- ✓ Қант диабеті
- ✓ Шизофрения
- ✓ Гипертония

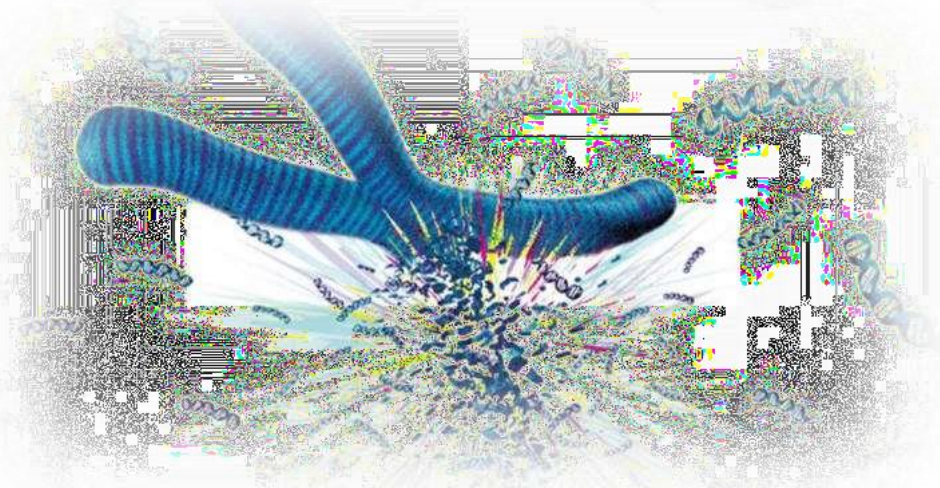
Тұқым қуалайтын аурулардың клиникалық белгілерінің ерекшеліктері:

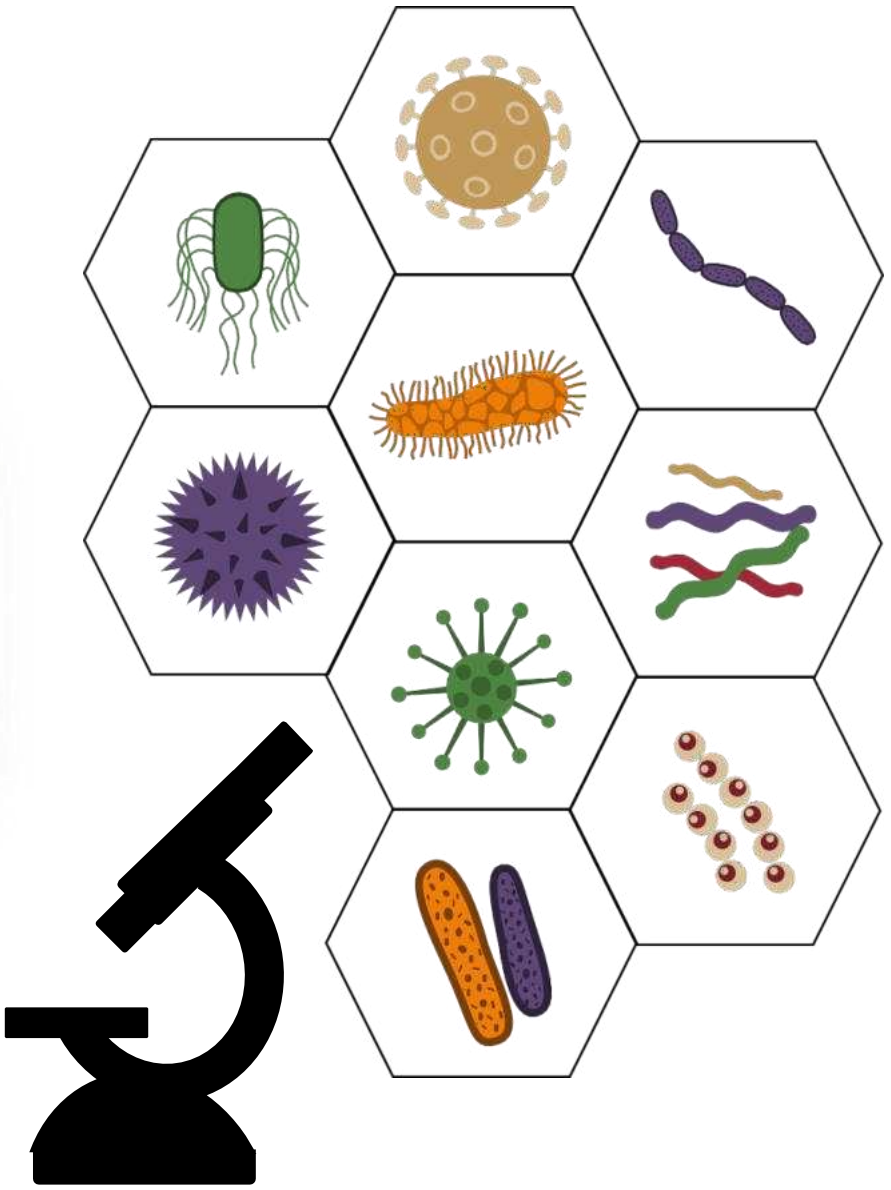
- Туа біткен сипаты. Тұқымқуалаушылық аурулардың 25% нәрестелерде, 70% - 3 жасқа дейін, 90% - пубертаттық кезеңнің соңында байқалады.
- Созылмалы прогредиентті.
- Шартты ретінде ем қонбайды.
- Көптік ақаулар.
- Аурудың жанұялық сипаты.
- Клиникалық полиморфизм.

Хромосомалық аурулар

Хромосомалық аурулар - бұл хромосомалар санының немесе құрылымының өзгеруінен туындайтын тұқым қуалайтын аурулар (сәйкесінше геномдық немесе хромосомалық мутациялар).



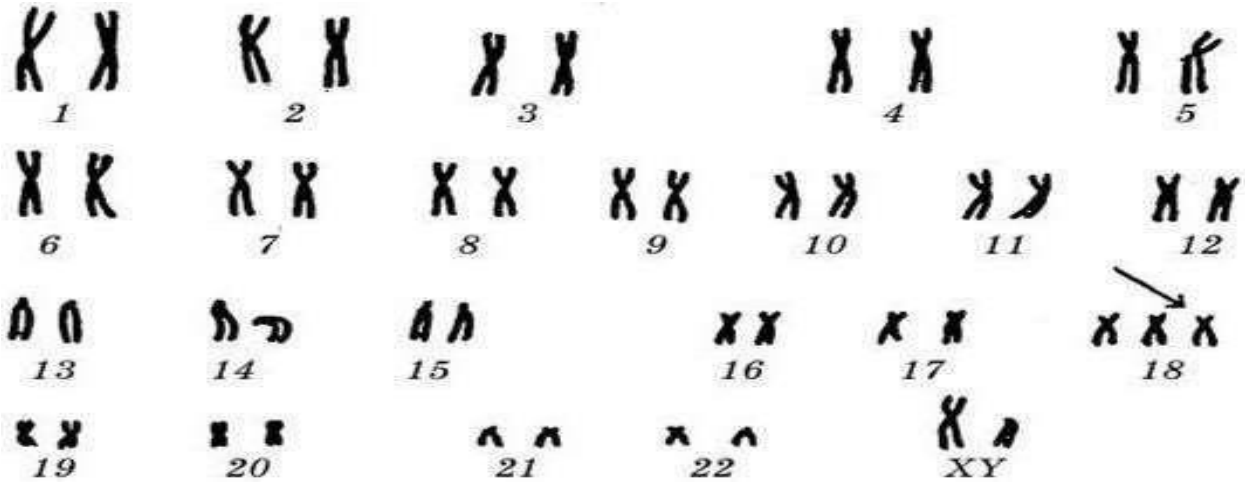


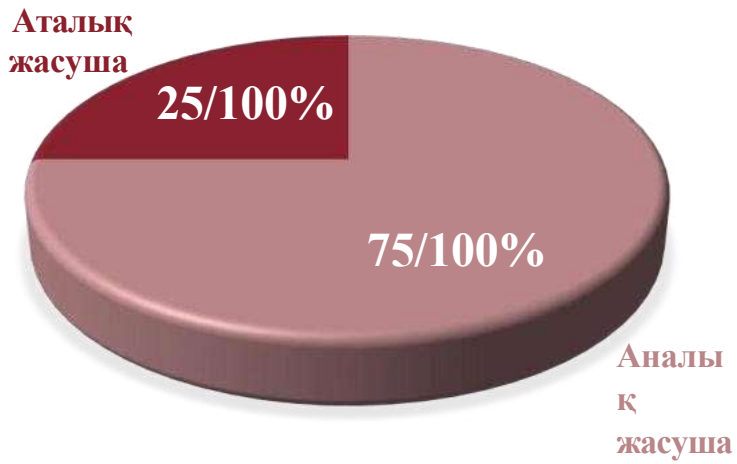


Хромосомалық аурулар ата-аналарының біреуінің жыныс жасушаларында мутацияның салдарынан пайда болады. Олардың **3-5%** -дан көп емесі ұрпақтан ұрпаққа беріледі. Хромосомалық ауытқулар өздігінен түсік жасатудың шамамен **50%** -ын және өлі туылғандардың **7%** құрайды.

Дені сау адамда геном 46 тұқым қуалайтын ақпаратты қамтитын 46 хромосомадан тұрады: сыртқы көрінісі, мүшелер мен жүйелердің орналасуы, организмнің мүмкіндіктері. Олар гомологтық жұптарда орналасқан. Егер бір немесе бірнеше жұп алшақтамаса, онда сандық мутациялар пайда болады. Көптеген жағдайларда анеуплоидияның себебі мейоздық қателіктер болып табылады. Қателіктер

- ықтималдығы анасының жасына байланысты артады. Трисомия - кариотипте қосымша
- хромосоманың пайда болуы. Нәтижесінде диплоидты жиынтық пен гомологиялық
- жұптың орнына үшінші қосымша хромосома пайда болады, ал гендік материалда
- қателіктер болады.





Суретте 18 хромосома жұбында қалыпты жағдайдағы секілді жұп емес, 3 хромосома

Trisomy 21-

Down Syndrome

Trisomy 18-

Edwards Syndrome

Trisomy 13-

tau Syndrome

Chromosome 22 Central

Mosaic Trisomy 16 Stories



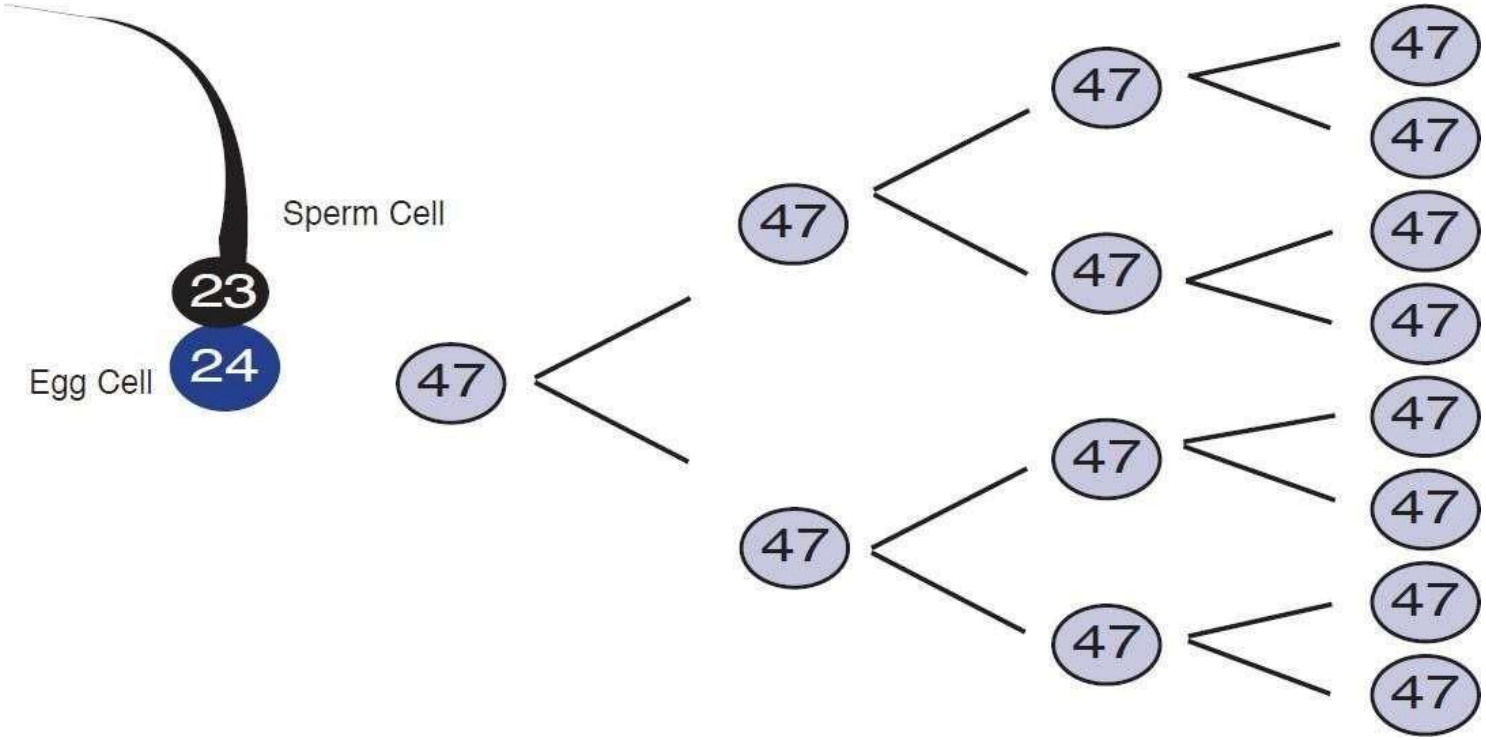



Түрлері


Толық немесе бастапқы трисомиялар тұтас хромосоманы көшіргенде пайда болады.
Ішінара трисомияларда хромосоманың тек бір бөлігінің қосымша көшірмесі бар.
Екіншілік трисомиялар хромосомалардың көпшілігінде әртүрлі қолдар емес, қосымша хромосомада бірдей қолдар болған кезде пайда болады.
Үшіншілік трисомиялар - бұл қосымша хромосома басқа екі хромосоманың қолдарынан тұратын жағдайлар.

Толық трисомия

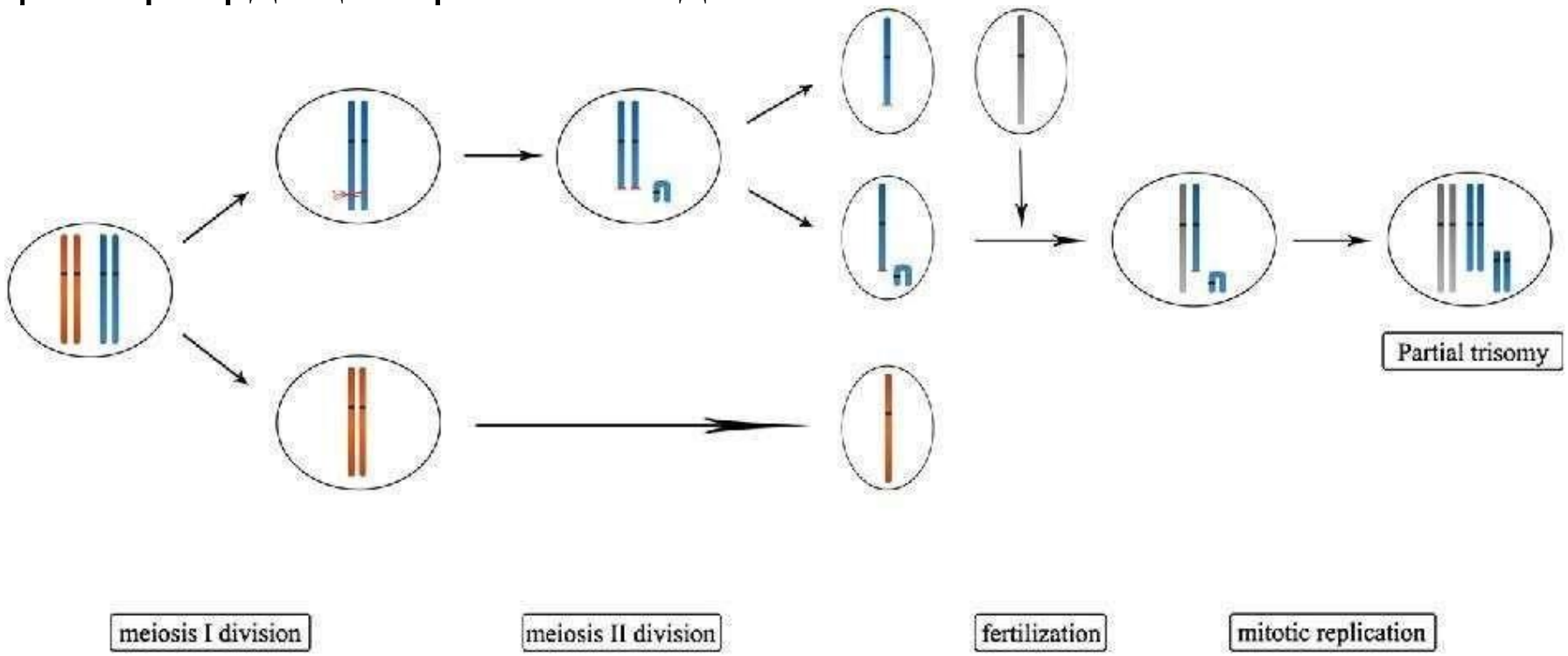
Толық трисомия - трисомияның ең көп таралған түрі. Бұл мейозда қате пайда болған кезде орын алады. Зардап шеккен баланың денесінің барлық жасушаларында 47 хромосома болады.



Ішінара трисомия

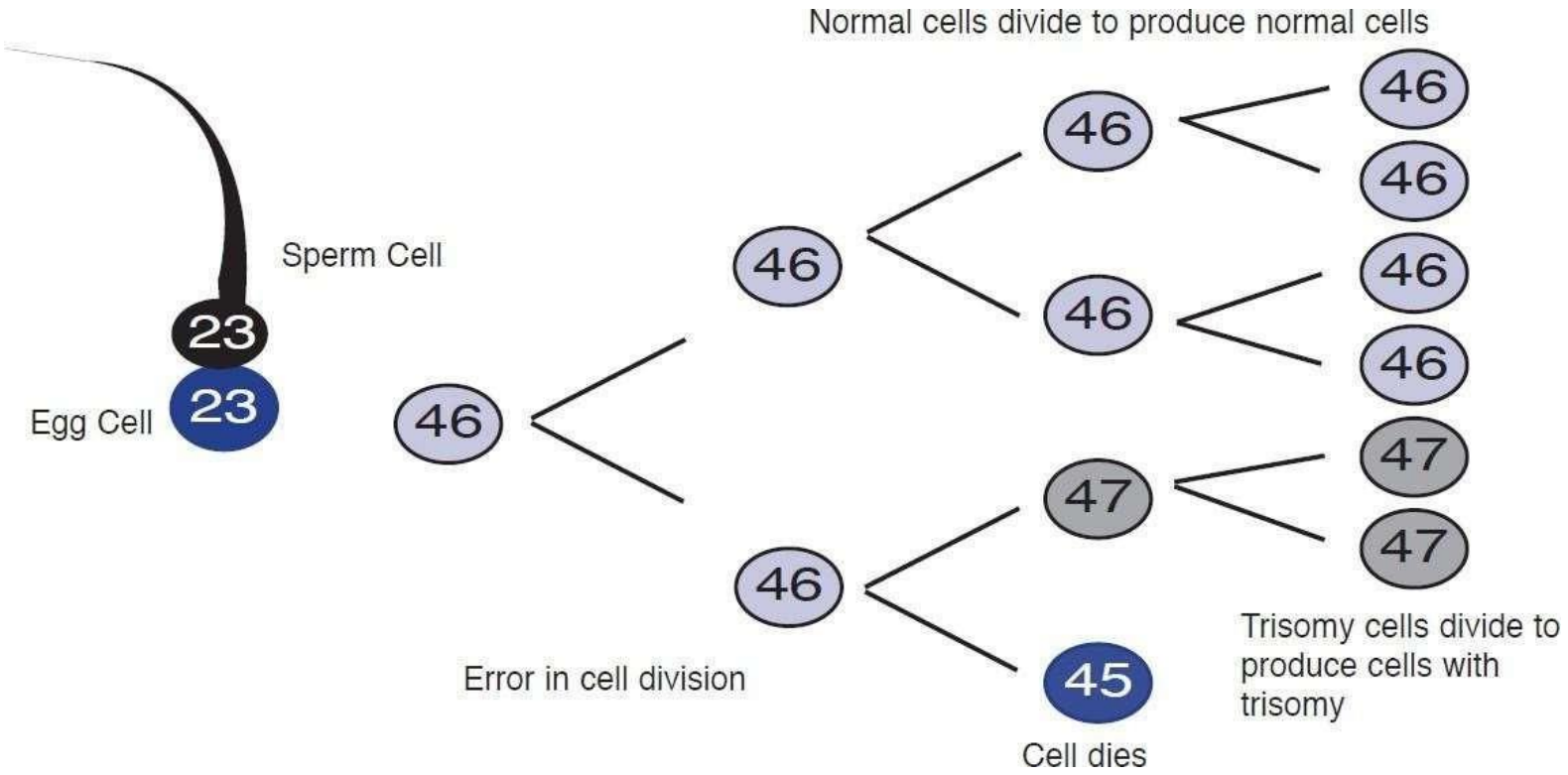
Ішінара трисомиялар әлдеқайда аз кездеседі. Ішінара трисомия дегеніміз, зардап шеккен адамда зардап шеккен хромосоманың ПЛЮС-тің екі көшірмесі бар. Кейде кішігірім көшірме басқа хромосомаға бекітіледі. Бұл диагнозды қиындатуы мүмкін.

Ішінара көшірме кез-келген ұзындықта болуы мүмкін, кішкене бөліктен толық дерлік хромосомаға дейін. Ішінара трисомияның кейбір жағдайлары тұқым қуалайтын факторлардың әсерінен болады.



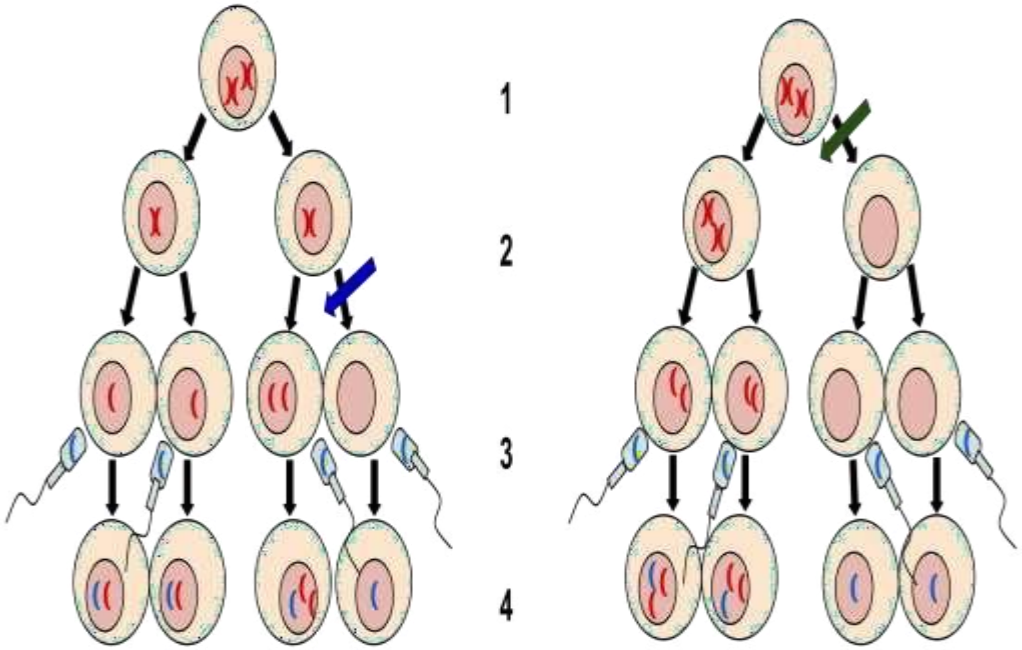
Мозаицизм

Мозаика MITOSIS проблемасы болған кезде пайда болуы мүмкін. Ұрықтанған жұмыртқа немесе эмбрион әр түрлі хромосомалармен кейінгі жасушаларды құра отырып, біркелкі бөлінбейді. Демек, зардап шеккен баланың КЕЙБІР жасушасында 47 хромосома болады, ал басқа жасушаларда типтік 46 хромосома болады.



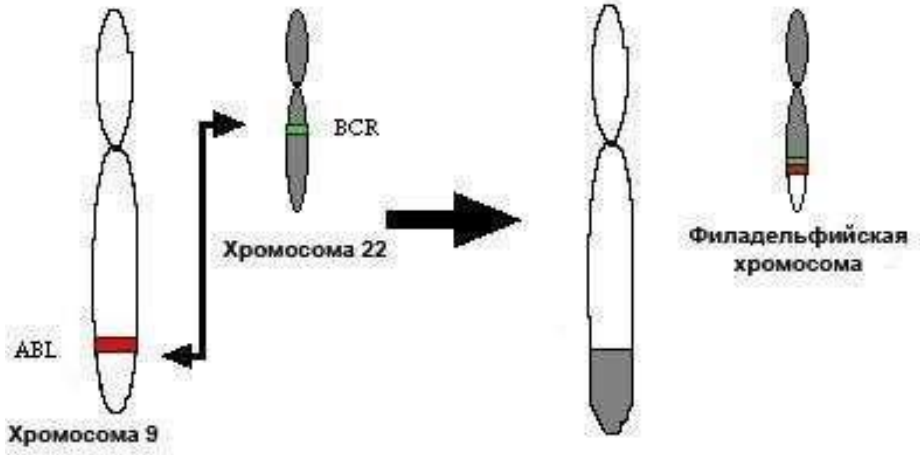
Пайда болуы себептері

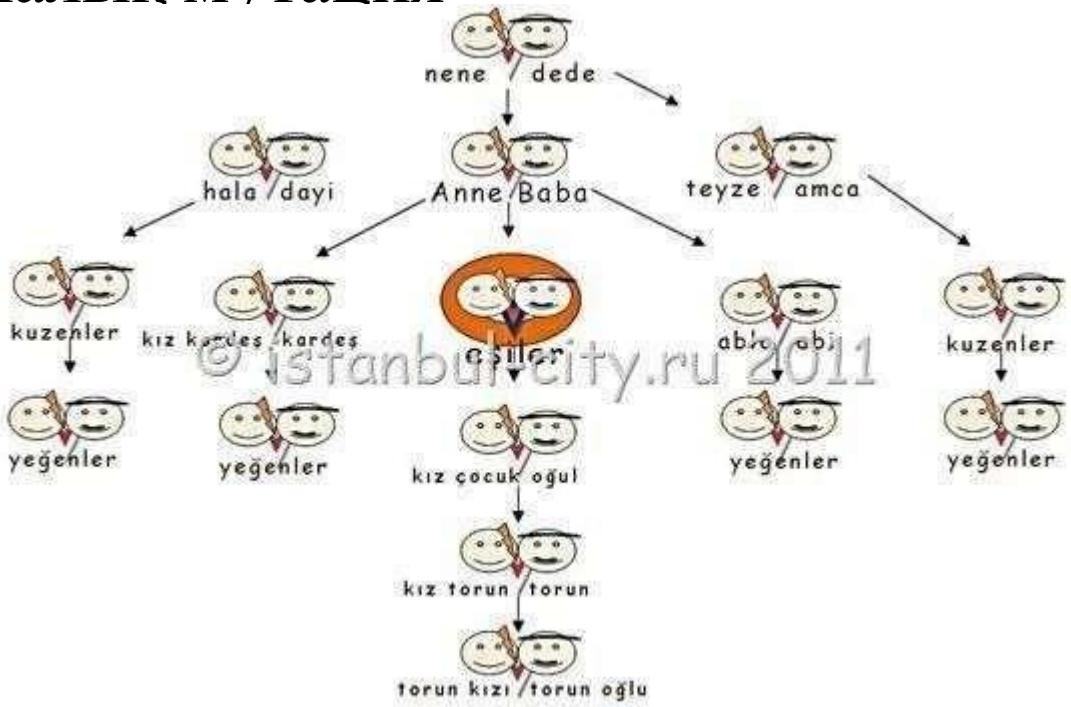
Трисомия 18 және 13 әдетте ұрықтану кезінде пайда болатын стихиялық генетикалық мутациялардан туындайды. Көптеген жағдайлар аналық мейоз кезінде пайда болған сәйкессіздіктің нәтижесі болып табылады. Әйелдер оогенезі мен еркек сперматогенезінің арасындағы ең айқын айырмашылық - профазаның I кезеңдерінде ооциттердің ұзақ жылдар тоқтауы көптеген жылдардан бірнеше онжылдықтарға дейін. Екінші жағынан, аталық жыныс жасушалары мейоздың барлық I және II сатыларынан тез өтеді. Еркек пен әйел мейозының тағы бір маңызды айырмашылығы гомологиялық хромосомалар арасындағы рекомбинацияның жиілігіне қатысты: еркектерде барлық дерлік жұп хромосомалар кем дегенде бір кроссовермен байланысқан, ал адамның ооциттерінің 10% -дан астамында кез-келген оқиға кроссоверісіз кем дегенде бір валентті болады . Рекомбинациялық сәтсіздіктер немесе дұрыс емес кроссоверлер адамдардың үйлесімсіздігіне ықпал ететіндігі туралы жақсы құжатталған.



Ұрықтағы аномалия ықтималдығын арттыратын факторлар:

- жас ананың жасы (18 жасқа дейін) және 35-тен асқан;
- жақын туыстарының тұжырымдамасы;
- ерлі-зайыптылардың бірінде немесе екеуінде де транслокацияның болуы (хромосомалық мутация вариантарының бірі).

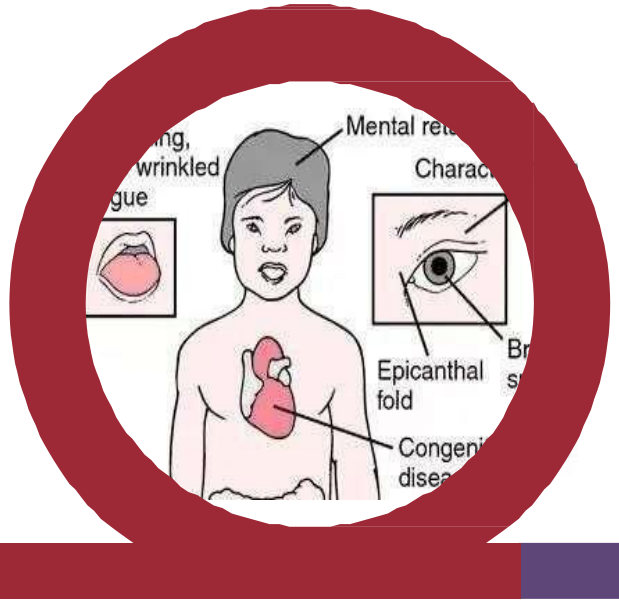




Симптомдары









Жаңа туылған балалардағы **аутосомдық** ауытқулар кезінде келесі **сыртқы белгілер**

байқалуы мүмкін.

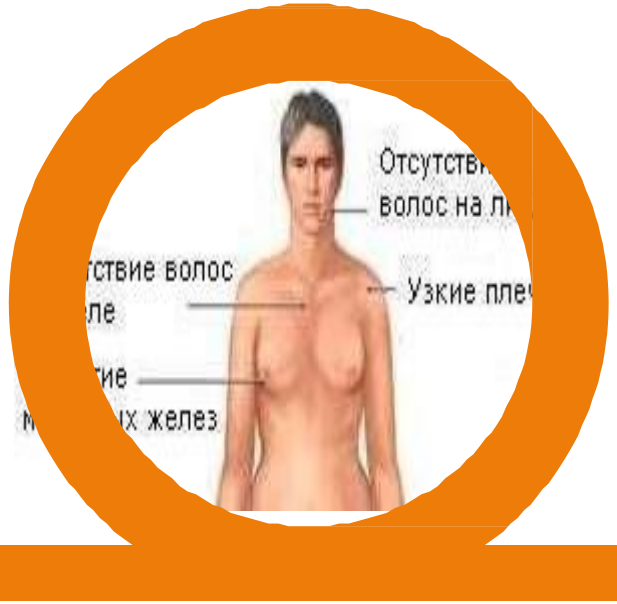
Кең маңдай. **Үлкен** **Кең мұрын**

Өзгертілген жүрекше. **Көздің кішкентай тіліктері.**

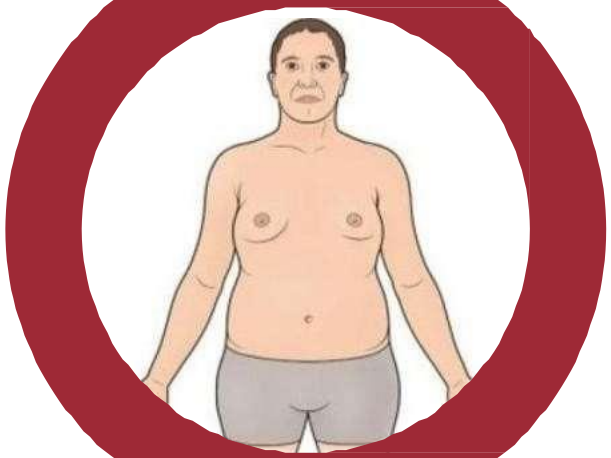
Таңдай және жоғарғы ерін саңылаулары. **Өзгертілген аяқтар.**

Мойындағы қосымша бүктемелер. **Бас сүйегінің пішіні өзгертілді**

Симптомдары





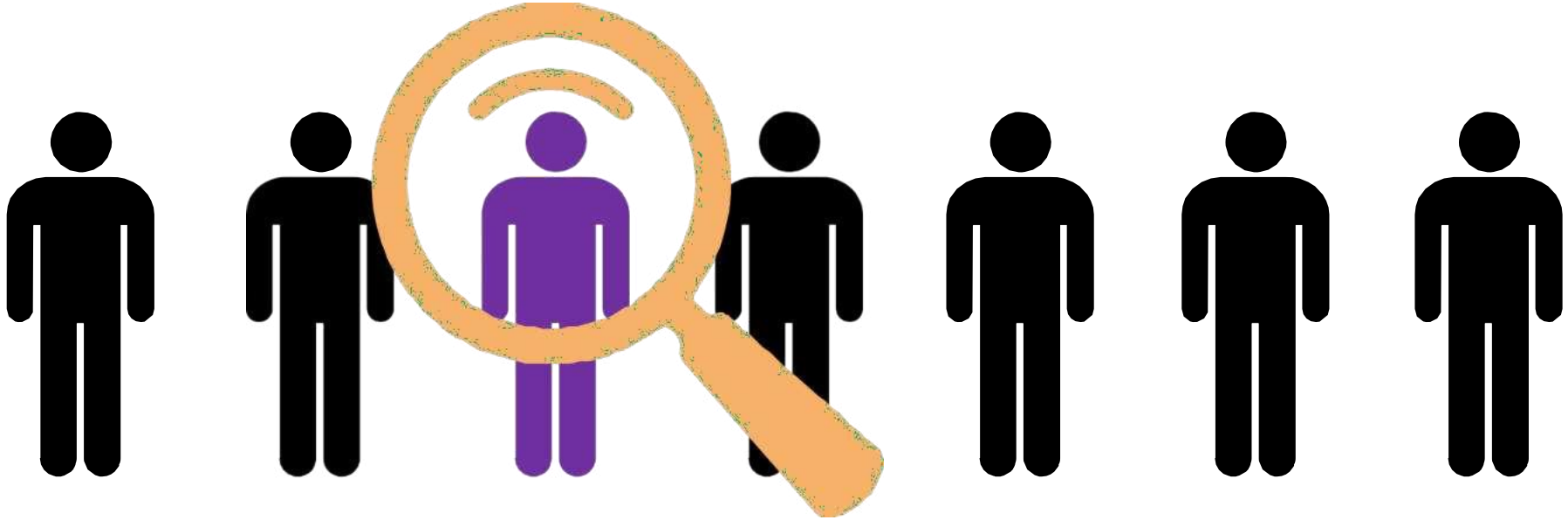




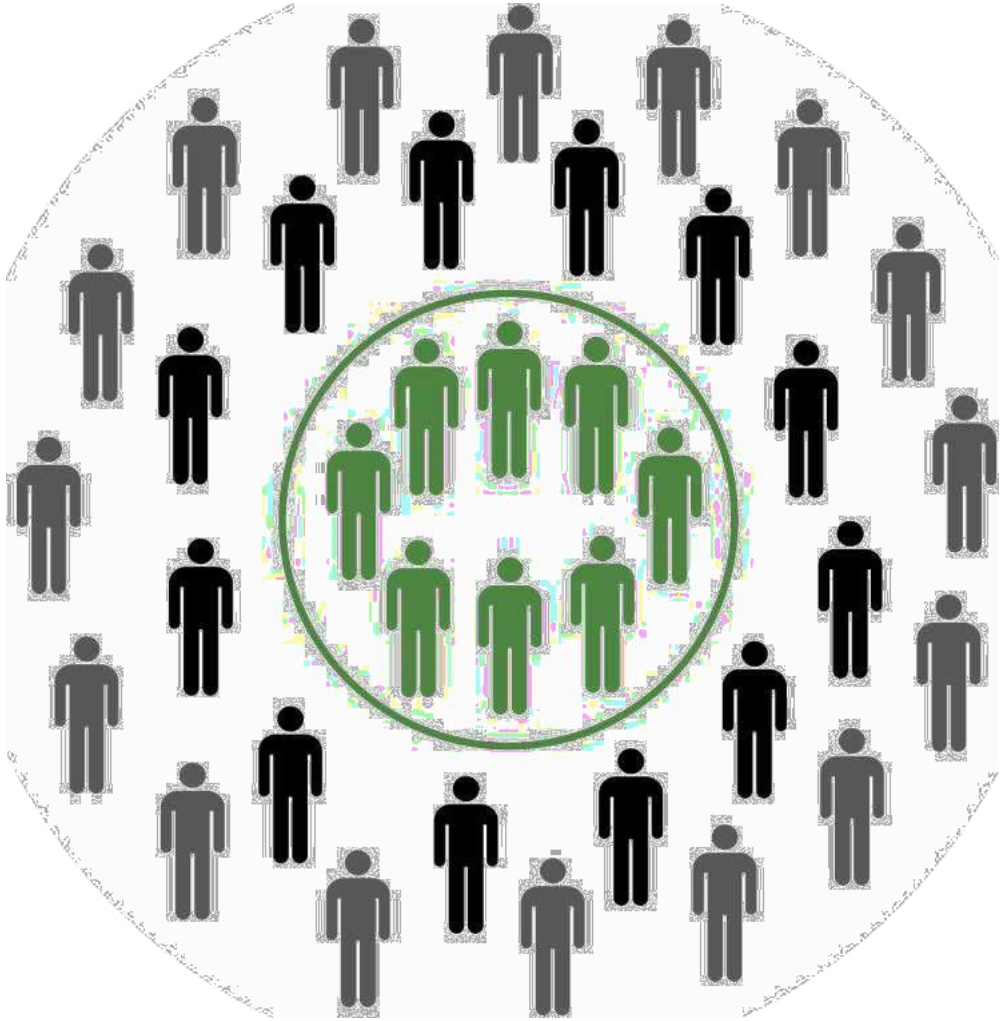
Жыныстық хромосомалардың трисомиясымен байқалады:

Жоғары өсу. Ұзартылған аяқ-қолдар. немесе қисық саусақтар. Ер балалар Klinefelter көмегімен ерекшеліктерін (сүт бездерінің әйелдік) көрсетеді. Онымен сөйлеу, ақыл-ой дамуы, несеп-жыныс жүйесінің жұмысы бұзылған жүреді.

Кездесу жиілігі



Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Forbes.kz-ке хабарлады: алдын ала мәліметтер бойынша, Қазақстанда 3 жыл ішінде (2014-2016 жж.) 14 жасқа дейінгі 100 мың балаға Даун синдромымен сырқаттанушылықтың өсуі байқалады 15%. Ауру көрсеткіші 2014 жылы 14 жасқа дейінгі 100 мың балаға 11,3, 2015 жылы - 14 жасқа дейінгі 100 мың балаға 11,1, 2016 жылы - 14 жасқа дейінгі 100 мың балаға 13,05 құрады. Жалпы алғанда, Қазақстанда 2017 жылғы алдын-ала мәліметтер бойынша 0-ден 18 жасқа дейінгі Даун синдромы диагнозымен тіркелген науқастардың саны 3863 адамды құрайды, оның 707-сіне өмірінде бірінші рет диагноз қойылған.



1/6000 тірі туылу жиілігімен 18- хромосомадағы трисомия анықталады.
Әйелдер мен ерлердің арақатынасы 3: 1 құрайды

Алдын алу мен тексерілу

Скринин

Жүкті әйелдердің скрининг жүктіліктің бірінші триместрінде жүзеге асырылады. 21-хромосомада трисомияны анықтау үшін ультрадыбыстық н тағайындалады, дәрігер сканерлеу алғашқы кезеңінде келесі факторларға назар аударуы мүмкін:жағалық кеңістіктің ұлғаюы;ұрықтың мөлшерінің артта қалуы (орта есеппен 8-10%);мұрын сүйегінің болмауы.



Хорионды

Трансцервикальды CVS әдетте жүктіліктің 11-13 аптасы аралығында жатыр мойны арқылы жүзеге асырылады, оған жұқа катетер Инені салмас бұрын іштің алдыңғы қабырғасының аймағы жергілікті анестезиямен жансыздандырылады. Кез-келген жағдайда, құрал тұрақты ультрадыбыстық нұсқаулықпен енгізіледі. Содан кейін дәрігер хорионды вилланың үзіндісін алып тастайды - бұл жіңішке, саусаққа ұқсас флагелла. Плацентаның жасушаларында мол генетикалық ақпарат бар, оларды талдау сыртқы құрылымын, хромосомалар санын және баланың жынысын анықтауға мүмкіндік береді.

УЗ

Биохимиялық маркерлерге арналған қан анализі


Трансвагинальная
биопсия ворсин хориона
Забор образца
ткани хориона
Датчик
УЗИ
Матка
Плацента
Плод
Катетер


SIEMENS


TWIN A/RT




RAB 2-5L/Obstetric
16.7cm / 40Hz

Даун синдромы

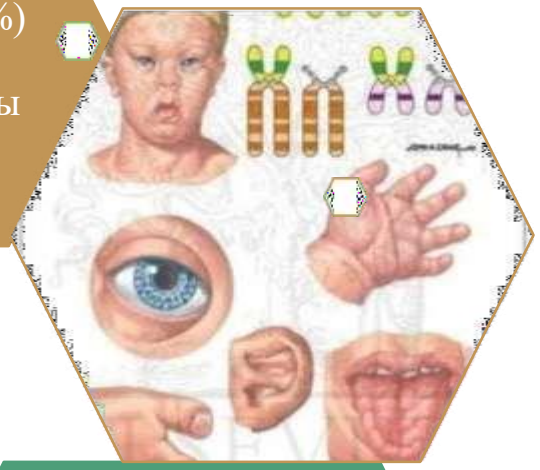
21 трисомия, ең жақсы зерттелген хромосомалық ауру.

Ата- аналарының жасына байланысты уақыт, этникалық немесе географиялық айырмашылық жоқ.

Даун синдромы бар балалардың туу жиілігі анасының жасына, аз дәрежеде әкесінің жасына байланысты. Жасы ұлғайған сайын Даун синдромы бар балалардың туу ықтималдығы айтарлықтай артады. Даун синдромы бар ұлдар мен қыздардың арақатынасы 1: 1 құрайды.

Ана жасына қатыстығы - 24 жасқа дейін -1/1562,
30 жасқа дейін - 1/1000, 39 жасқа дейін - 1/214, жасы 45 –тен жоғары – 1/19 аралығында.

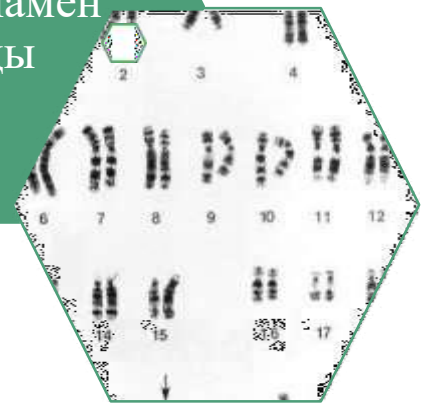
Даун синдромы бар балалардың жоғары жиілігі (шамамен 2%) ерте босанатын әйелдерде байқалады (18 жасқа дейін).





45 жастағы әйелдер үшін бұл шамамен 3% құрайды

Даун синдромы жаңа туған нәрестелер арасында 1: 700-1: 800 құрайды



Эдвардс синдромы

18 трисомиямен туылған нәрестелердің көпшілігі өмірдің алғашқы апталарынан тыс өмір сүрмейді. Шағын пайызы бірінші жылы және одан кейінгі жылдары аман қалады. Баланың 18 трисомияға қалай әсер ететіні баланың барлық жасушаларында 18 хромосоманың үш данасы немесе олардың кейбір жасушаларының болуына байланысты. Кейбір балаларда аурудың бірнеше ерекшеліктері болуы мүмкін, ал басқа балаларда көп болуы мүмкін. Трисомия 18 ұлдарға да, қыздарға да әсер етеді, бірақ қыздарда жиі кездеседі. Адамның қалыпты дамуы үшін біздің денеміздегі барлық жасушаларда 46 хромосома (әр ата-анадан генетикалық материал алатын 23 жұп) қажет.

Жыныстар арақатнасы - Е1:Ә3.

Популяциялық жиілігі - 1:7000.



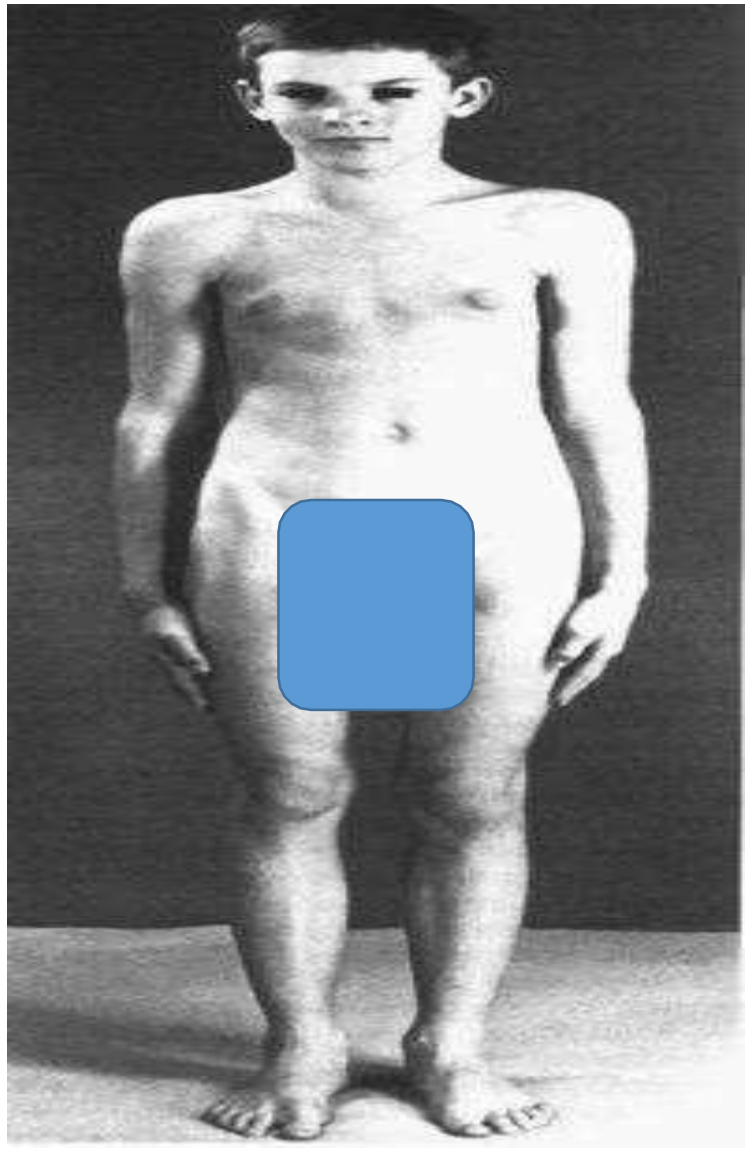


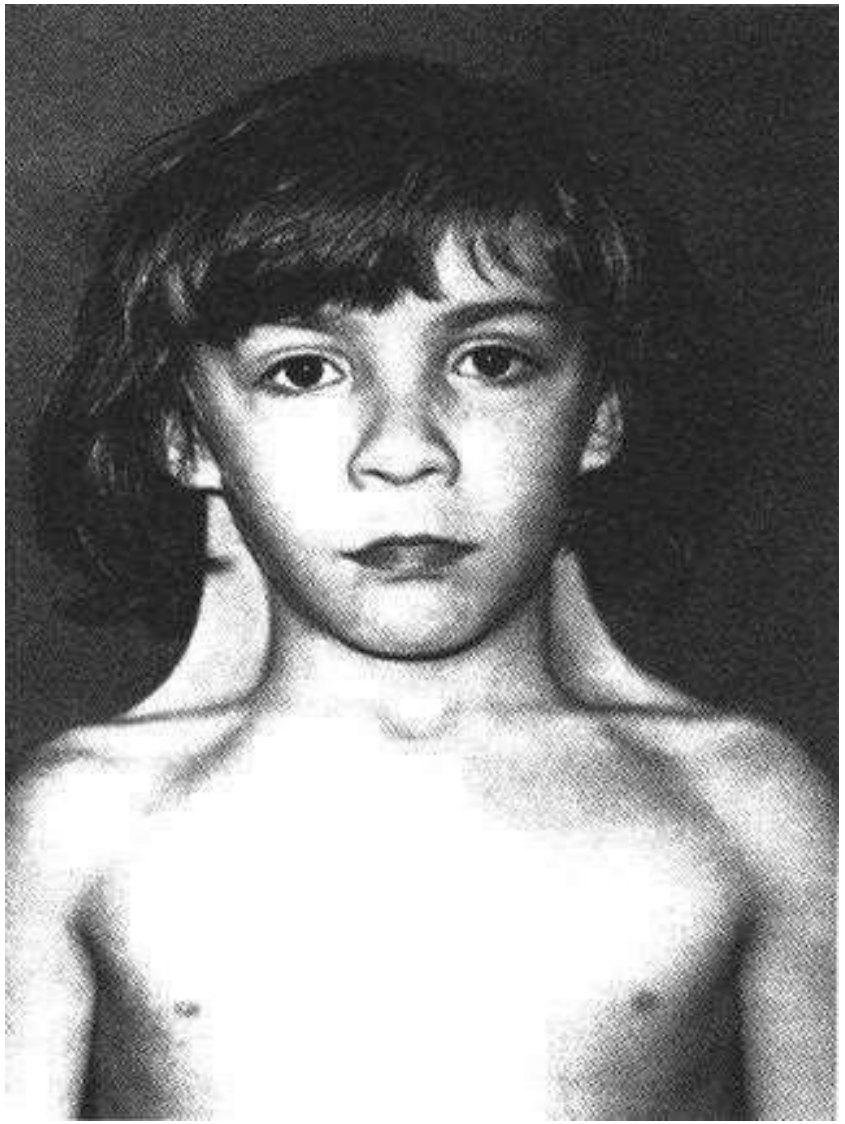
МЫСЫҚ АЙҚАЙЫ (МОНОСОМИЯ 5р) СИНДРОМЫ

- 1963 ж. сипатталған.
- **Клиникалық белгілері:**
- Жылаған кезде даусының мысық даусына ұқсас болуы, микроцефалия, ақыл кемістігі, бет пішіні айтәрізді, ішкі мүшелерінің аномалиясы кездеседі. Өте жиі 10 жасқа дейін шетінейді.
- **Тұқым қуалау типі:** моносомия 5 р
- **Популяциялық жиілігі –** 1 : 45 000

КЛАЙНФЕЛЬТЕР СИНДРОМЫ (47, ХХУ)

- 1942 ж. сипатталған.
- **Клиникалық белгілері:**
- Бойдың ұзын болуы, дене бітімі нәзік, импотенция және ұрпақ беруге қабілетсіз, сүт бездерінің ісінуі, ересектерде семіру және ішімдікке бейімділік, аз ақыл кемістігі кездеседі.
- **Тұқым қуалау типі:** ХХУ синдром
- **Популяциялық жиілігі** – 1 : 1000





ШЕРЕШЕВСКИЙ-ТЕРНЕР (ХО –СИНДРОМ) СИНДРОМЫ

- **Клиникалық белгілері:**
- Бойдың қысқа болуы, дене бітімі нәзік, ұрпақ беруге қабілетсіз, мойындарында қанаттәрізді тері өсінділері бар, көздің көру және есту қабілеті нашар, аз ақыл кемістігі кездеседі.
- **Тұқым қуалау типі:** Х-хромосомасы бойынша моносомия.
- **Популяциялық жиілігі** – 2 : 10000

Гендік аурулар

А) аутосомда доминантты : брахидактилия - қысқа саусақтылық
полидактилия – алты саусақтылық
ахондроплазия – ергежейлік
сидактилия – саусақтары біріккен
Б) аутосомды рецессивті: альбинизм – пигментсіздік
алькаптонурия - гомогентизин қышқылы көп
идиопатия – мишықтың өзгеруі
фенилкетонурия – ақылы кем
С) жыныспен тіркескен рецессивті: гемофилия – қан ұйюдың төмендеуі
гемералопатия – түнде көрмеу
дальтонизм – түсті ажыратпау
рахит – жіліктердің қисаюы
галактоземия – галактозаны игермеу

Таблица 15

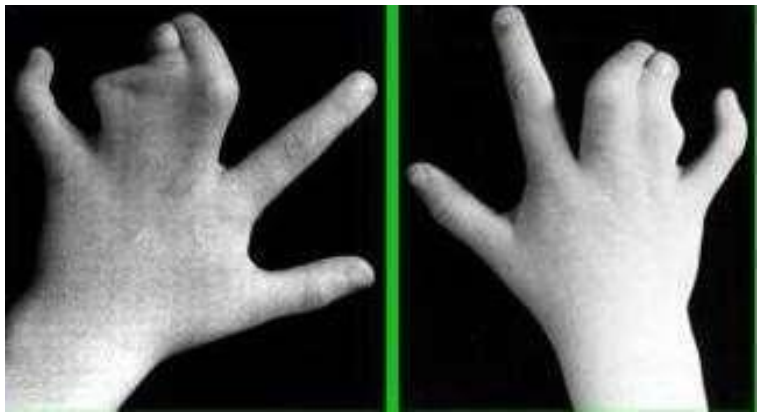
Молекулярные (генные) болезни

Функции белка	**Структурная**		**Ферментативная**
Название белка	Коллаген	Гемоглобин	Фенилаланингидроксилаза, тирозиназа и др.
Название болезни (примеры)	Коллагенозы (синдром Марфана, ахондроплазия и др.)	Гемоглобинопатии (талассемии и серповидно-клеточная анемия)	Ферментопатии или энзимопатии (фенилкетонурия и др.)
Результат мутации	Нарушение структуры белка коллагена	Нарушение структуры белка гемоглобина	Нарушение реакций метаболизма
Типы наследования и генотипы больных	Аутосомно-доминантный АА, Аа	Аутосомно-рецессивный аа	Аутосомно-рецессивный аа; сцепленный с полом x^ax^a, x^ay, xy^a, xy^A
Методы диагностики	По фенотипическим признакам Микроскопические		Биохимические

Полидактилия – алтысаусақтылық



Сидактилия – саусақтардың бірігуі





Дальтонизм



Альбинизм

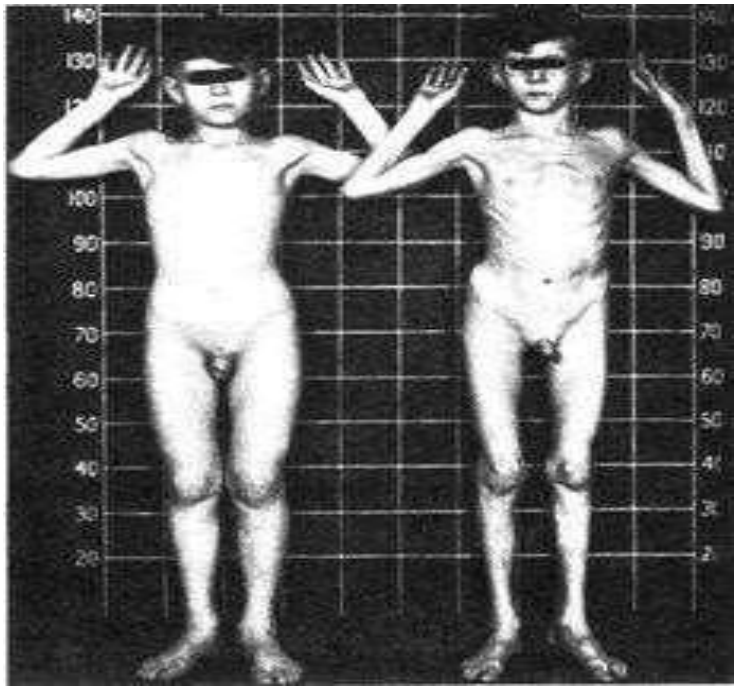


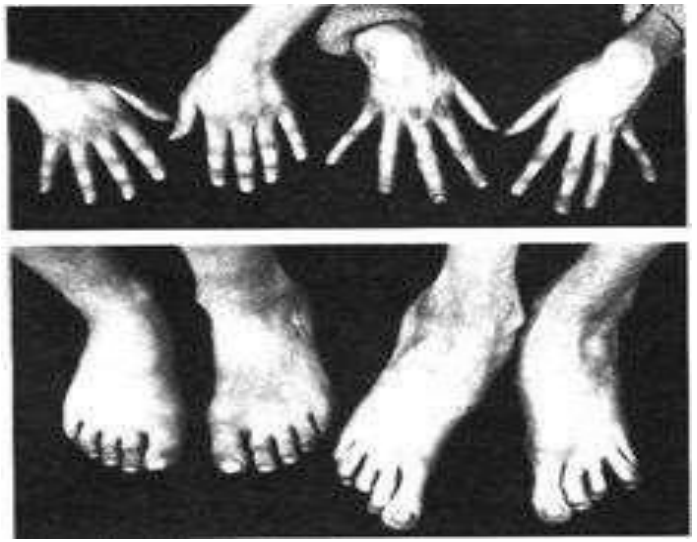
Альбинизм у человека
(фотографии отца, матери и дочери с полным альбинизмом)
(по Левонтин Р., 1993)



ЗАТ АЛМАСУ БҰЗЫЛЫСТАРЫ

- Аминоқышқылдардың алмасуы (алкаптонурия, альбинизм, гипервалинемия, гистидинемия, гомоцистинурия, гиперлизинемия, лейциноз, тирозиноз, фенилкетонурия, цистатионинурия, цистиноз);
- Көмірсулардың алмасуы (галактоземия, гликогенозалар, лактат–ацидоз, фруктозаға төзгісіз);
- Липидтердің алмасуы (липозалар) — плазмалық (тұқымқуалаушылық гиперлипидемия, гиперхолестеринемия,) және клеткалық (ганглиозидозалар, муколипидозалар, сфингомиелинозалар, цереброзидозалар);
- Пуриндер мен пиримидиндердің алмасуы (подагра, Леша — Найхана синдромы, оротовалық ацидурия);

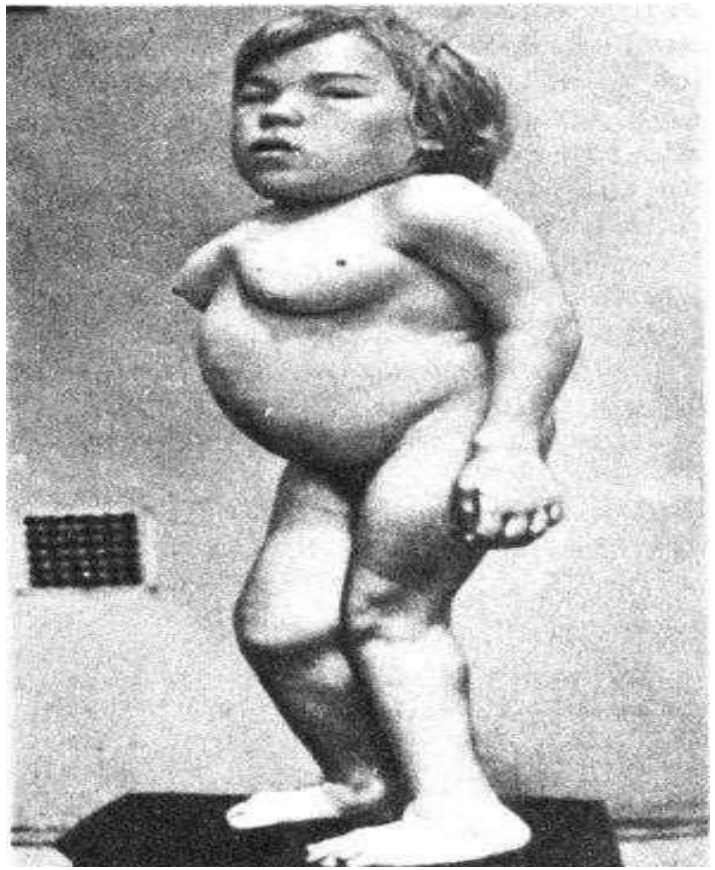




МАРФАН СИНДРОМЫ

- Алғаш рет 1996 ж. сипатталған.
- Клиникалық белгілері: арахнодактилия, бойы ұзын, жалпақ табан, бұлшықеттерінің гипоплазиясы, көз шарасының шығыңқы келуі.
- Дәнекер ұлпасы (Марфан синдромы, Элерс—Данлос синдромы
- Тұқым қуалау типі: АД

- Популяциялық жиілігі: 0,04 : 1000.



МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ

- **Моркио синдромы** 1929 ж. сипатталған.
- **Клиникалық белгілері:**
- Бойдың қысқа болуы, кеуде және омыртқалардың деформациясы, тізе буындарының деформациясы, мойны қысқа, қарны үлкен. Өлім жүрек ақауынан 20 жасқа дейін болады.
- **Тұқым қуалау типі: АР**
- Популяциялық жиілігі: **белгісіз**





Полигендік аурулар

(бұрын-тұқым қуалайтын бейімділігі бар аурулар) тұқым қуалайтын факторларға да, көбінесе қоршаған орта факторларына да байланысты. Сонымен қатар, олар көптеген гендердің әсерімен байланысты, сондықтан оларды көп факторлы деп те атайды.

Қазіргі уақытта аурулардың бұл тобы адамның тұқым қуалайтын патологиясының жалпы санының 92% құрайды. Жасы ұлғайған сайын аурулардың жиілігі артады. Балалық шақта науқастардың пайызы кемінде 10 %, ал қарттарда — 25-30% құрайды.

Ерекшеліктері

Адамның жынысы мен жасына байланысты көп факторлы ауруларының клиникалық көрінісі мен ауырлығы әртүрлі. Сонымен қатар, олардың барлық алуан түрлілігімен келесі Жалпы ерекшеліктер ерекшеленеді:

- Популяциядағы аурулардың жоғары жиілігі. Сонымен, халықтың шамамен 1% — ы шизофрениямен, 5% — ы қант диабетімен, 10% — дан астамы аллергиялық аурулармен, 30% - ы гипертониямен ауырады.
- Аурудың клиникалық полиморфизмі жасырын субклиникалық формалардан айқын көріністерге дейін өзгереді.
- Аурулардың мұрагерлік ерекшеліктері Мендель заңдарына сәйкес келмейді.
- Аурудың көріну дәрежесі науқастың жынысы мен жасына, оның эндокриндік жүйесінің қарқындылығына, сыртқы және ішкі ортаның қолайсыз факторларына, мысалы, дұрыс тамақтанбауға және т. б. байланысты.

Қорытынды

Медициналық генетика мен геномика – адамның тұқым қуалаушылығы мен генетикалық өзгергіштігін, тұқым қуалайтын аурулардың пайда болу себептері мен молекулалық механизмдерін зерттейтін ғылым салалары.

Тұқым қуалайтын аурулар гендік, хромосомалық және мультифакторлық болып жіктеледі. Моногенді аурулар жеке гендердегі патогенді өзгерістермен, хромосомалық аурулар хромосомалардың саны немесе құрылымының өзгеруімен, ал мультифакторлық аурулар генетикалық және қоршаған орта факторларының бірлескен әсерімен байланысты.

Хромосомалық ауруларға Даун, Эдвардс, Клайнфельтер және Тернер синдромдары жатады. Олардың дамуына хромосомалардың ажырамауы, құрылымдық өзгерістері және мозаицизм сияқты механизмдер әсер етеді.

Гендік ауруларға фенилкетонурия, альбинизм, дальтонизм және зат алмасудың тұқым қуалайтын бұзылыстары жатады. Олардың клиникалық белгілері генетикалық өзгерістің түріне және тұқым қуалау ерекшеліктеріне байланысты қалыптасады.

Генетикалық маркерлер мен молекулалық-генетикалық зерттеу әдістері аурулардың генетикалық себептерін анықтауға, тұқым қуалау қаупін бағалауға және ерте диагностика жүргізуге мүмкіндік береді. Пренаталдық скрининг, цитогенетикалық және молекулалық-генетикалық зерттеулер медициналық генетиканың маңызды бағыттары болып табылады. Геномдық технологиялардың дамуы генетикалық кеңес беру, аурулардың алдын алу және дербестендірілген медицина мүмкіндіктерін кеңейтеді.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар:

1. Медициналық генетика мен геномика нені зерттейді және олардың негізгі міндеттері қандай?
2. Тұқым қуалайтын аурулар қалай жіктеледі?
3. Моногенді, хромосомалық және мультифакторлық аурулардың негізгі айырмашылықтары қандай?
4. Хромосомалық аурулардың пайда болу механизмдері қандай?
5. Толық трисомия, ішінара трисомия және мозаицизмнің айырмашылықтары қандай?
6. Даун және Эдвардс синдромдарының генетикалық себептері мен клиникалық ерекшеліктері қандай?
7. Клайнфельтер және Тернер синдромдарының кариотиптері мен негізгі клиникалық белгілері қандай?
8. Аутосомды-доминантты, аутосомды-рецессивті және Х-хромосомамен тіркескен тұқым қуалаудың ерекшеліктері қандай?
9. Генетикалық маркерлер дегеніміз не және олардың медициналық диагностикадағы маңызы қандай?
10. Пренаталдық скрининг пен молекулалық-генетикалық диагностика әдістерінің айырмашылығы қандай?

Пайдаланылған әдебиеттер

1.Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2016). *Thompson & Thompson genetics in medicine* (8th ed.). Elsevier.

2.Turnpenny, P. D., & Ellard, S. (2017). *Emery's elements of medical genetics and genomics* (15th ed.). Elsevier.

3.Biesecker, L. G., & Green, R. C. (2014). Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *The New England Journal of Medicine, 370*(25), 2418–2425. https://doi.org/10.1056/NEJMra1312543

4.Manolio, T. A., Chisholm, R. L., Ozenberger, B., et al. (2013). Implementing genomic medicine in the clinic: The future is here. *Genetics in Medicine, 15*(4), 258–267. https://doi.org/10.1038/gim.2012.157

5.The 1000 Genomes Project Consortium. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature, 526*, 68–74. https://doi.org/10.1038/nature15393