

Предисловие

Стремительный прогресс наших знаний о молекулярном строении генетического материала, механизмах мутагенеза и клинической генетики в конце XX века позволил вывести медицину на принципиально новый уровень в понимании причин и развития механизма заболеваний, профилактики и лечения большинства наследственных заболеваний человека.

Примером прогресса в области генетики человека являются успехи по расшифровке в начале XXI века (2003) международной программы «Геном человека». Использование достижений программы «Геном человека» позволит идентифицировать гены, ответственные за возникновение наследственных заболеваний, а также разработать системы лечения, основанные на введении новой генетической информации, исправляющей генетические дефекты.

Благодаря внедрению в практическое здравоохранение новейших методов молекулярной генетики и молекулярной цитогенетики удастся не только картировать гены человека, но и идентифицировать в них некоторые конкретные мутации, вызывающие развитие наследственных заболеваний.

Генетика как наука о закономерностях наследственности и изменчивости составляет основу современной биологии, так как обеспечивает развитие всех других биологических дисциплин и определяет их единство. Однако роль генетики не ограничивается только биологией. Генетика имеет несколько направлений, таких как цитогенетика, вопросы эволюции, генетические основы поведения, экология, антропогенез, психология, методология, медицина и другие, прогресс которых зависит от уровня знаний в области генетики. Психогенетика является наиболее сложным и наименее разработанным разделом генетики.

Генетика все более входит в повседневную жизнь людей, определяя будущее семьи и всего человечества.

Знание законов наследственности необходимо каждому специалисту, изучающему природу человека, для понимания новых методов диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней.

Медицинский персонал, находясь в тесном общении с больными в стационарах и на дому, во многом может помочь в решении семейных, бытовых, психологических и социально-экономических проблем, имея клинико-генетическую подготовку.

Использование новых образовательных технологий в изучении медицинской генетики позволит иметь высокий уровень подготовки специалистов, быть профессионально компетентным, решать жизненные проблемы, обеспечивать возможность лечения и профилактики тяжелых наследственных болезней, которые являются причиной детской инвалидности и смертности.

Учебник по своей структуре построен по принципу сначала освещения общих вопросов генетики человека, а затем дана характеристика наследственной патологии, освещены вопросы диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней.



Введение

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Генетика (от греч. *genesis* — происхождение) — наука, изучающая явления наследственности и изменчивости организма человека на всех уровнях его организации.

Генетика человека с основами медицинской генетики — наука, изучающая наследственность и изменчивость с точки зрения патологии человека.

Наследственность — это свойство организма повторять в ряду поколений сходные признаки, типы обмена веществ и индивидуальное развитие, т. е. производить себе подобных. При этом наследственность означает не полное повторение родительских особей, а лишь их чрезвычайное сходство между собой и отличие от индивидов, принадлежащим к другим близким биологическим индивидам.

Наследственности сопутствует феномен **изменчивости** — явления, отражающие индивидуальные, семейные и иные различия между особями одного вида, благодаря которым у потомства появляются новые признаки, обеспечивающие в эволюции естественный отбор. В совокупности наследственность и изменчивость живых организмов составляют предмет изучения генетики.

Генетика не только изучает закономерности наследственности и изменчивости у человека на всех уровнях его организации и сосуществования, раскрывая сущность этих законов, но и стремится найти способы управления ими.

Генетика прошла несколько этапов развития, в результате чего появились современные классические знания о генетических основах организации живого организма. Генетику

можно считать теоретическим фундаментом современной медицинской науки.

Развитие генетики человека неразрывно связано с общебиологическими концепциями, такими как эволюционное развитие, онтогенез, законом Менделя о закономерности признаков, хромосомной теории наследственности, информационной роли ДНК, достижениями теоретической и клинической медицины. Генетика занимает лидирующую роль в фундаментальной биологии.

Наряду с физиологией, биохимией, морфологией генетика человека является теоретическим фундаментом современной медицинской науки. Понимание наследования и возможных трансформаций как нормальных, так и патологических признаков человека необходимо при изучении физиологии, гистологии, биохимии, педиатрии, терапии, хирургии, неврологии, дерматовенерологии, офтальмологии, оториноларингологии, патофизиологии и других клинических дисциплин для исследования этиологии, патогенеза моногенных и полигенных заболеваний, влияния на передачу наследственных признаков многочисленных факторов окружающей среды, продуктов питания, лекарственных препаратов. Значение генетики для медицины огромно.

Достижения общей генетики постоянно внедряются в ежедневную работу практической медицины.

Прикладным разделом медицинской генетики является клиническая генетика, которая с успехом осваивает методы медицинской генетики.

Медицинскому специалисту необходимы знания о распространенности наследственных болезней, причинах их возникновения и методах медико-генетического консультирования.

Медицинская генетика — изучает роль наследственных факторов в возникновении патологических симптомов и признаков в организме человека, закономерности передачи наследственных болезней, методы диагностики, профилактики и лечения наследственных болезней, а также болезни с наследственной предрасположенностью и является важным разделом современной генетики.

Современные достижения медицины и генетики направлены на борьбу с болезнями и на улучшение здоровья людей. Эволюция жизни на Земле невозможна без наследственности и изменчивости

Важнейшей задачей развития медицинской генетики в течение всего периода существования человечества являлось изучение процессов функционирования организма человека.

Достижения в генетике человека обусловлены анализом законов природы и типом наследования мутационных изменений у человека.

В результате столетнего пути развития генетики сложились основные положения медицинской генетики.

1. Наследственные болезни возникают в результате общей наследственной изменчивости человека.
2. Популяции человека отягощены огромным «грузом» мутаций.
3. В развитии наследственной патологии играет роль генотип и внешняя среда.
4. Наследственность современного человека отягощена накоплением в процессе эволюционного развития патологических мутаций и вновь возникшими наследственными изменениями в половых клетках.
5. Резко изменилась среда обитания человека, планирование семьи и границы браков. Человеку приходится сталкиваться с новыми условиями среды, испытывать большие нагрузки социального и экологического характера. Увеличились масштабы миграции населения, расширился круг потенциальных партнеров.
6. Современная медицинская генетика обладает большими возможностями в диагностике, профилактике и лечении наследственной патологии, основываясь на данных цитогенетики, биохимической генетики, клинической и молекулярной генетики, а также популяционной и экологической генетики.

В настоящее время медицинская генетика интенсивно развивается и является важнейшей частью теоретической **медицины.**

Последние двадцать лет основное направление исследований направлено в область изучения молекулярных основ строения и функционирования геномов. Установлены полные нуклеотидные последовательности геномов организма человека, на основе чего возникли самостоятельные дисциплины — геномика и ее перспективные направления — функциональная геномика, протеомика и биоинформатика. Изучается геном человека, цитогенетика, биохимическая генетика, иммуногенетика, онкогенетика, клиническая и популяционная генетика и экологическая генетика.

Медицинская генетика включает также *иммуногенетику*, изучающую генетические факторы и механизмы иммунного ответа, *генетику онтогенеза* — изучающую и выявляющую генетический контроль процессов раннего эмбрионального развития, *онкогенетику*, выявляющую генетику опухолевого процесса.

В последние годы стали выделять разделы различных медицинских специальностей, посвященные изучению наследственных болезней: *нейрогенетику*, *офтальмогенетику* и другие.

Значение генетики для медицины огромно. Она как часть теоретического фундамента медицины расширяет и углубляет биологическое мышление медицинского работника. Для будущего медицинского работника знание основных положений наследственности и изменчивости человека необходимо для понимания новых методов диагностики, профилактики и лечения наследственной патологии. Достижения медицинской генетики внедряются во все этапы медицинской помощи.

Наследственные болезни занимают существенное место в работе медицинского работника.

Выявлено, что наследственная изменчивость весьма высока — в течение жизни человека приблизительно у 70% людей проявляются те или иные наследственные болезни. С наследственными и врожденными заболеваниями рождается около 5% детей. Известно более 10 000 наследственных признаков, половину которых составляют наследственные болезни. Таким образом, у большинства людей в течение жизни проявляется хотя бы одно серьезное генетически обусловленное

отклонение от нормы, снижающее работоспособность и продолжительность жизни человека.

Наиболее важными направлениями в исследованиях медицинской генетики являются изучение молекулярной природы генетических изменений, анализ их закономерностей наследования, оценка их распространенности в различных популяциях человека, изучение роли мутагенных факторов окружающей среды.

Интенсивное изучение наследственных болезней в клиниках многих стран увеличило их число почти до 9000 (в 1966 г. было изучено только около 1500 наследственных болезней). Для более чем 3900 из этих недугов изучена локализация мутантных генов в хромосомах и проведен молекулярный анализ продуктов их деятельности. Эти достижения поставили на новую основу разработку методов диагностики наследственных болезней, их профилактику и генотерапию. Прикладным разделом медицинской генетики является клиническая генетика, которая с успехом осваивает методы медицинской генетики — клинико-генеалогический, близнецовый, биохимический, цитогенетический.

Задачами медицинской генетики и наиболее важными направлениями в исследованиях являются:

- изучение роли генетических и внешних факторов в развитии наследственной патологии, а также характера наследования и проявления патологических генов;
- изучение молекулярной природы генетических изменений и анализа закономерностей их наследования;
- изучение характера наследственной патологии на клеточном, молекулярном, организменном и популяционном уровне;
- разработка систематики, диагностики и профилактики наследственных заболеваний;
- выявление распространения наследственных болезней и врожденных пороков развития и оценка их распространенности в различных популяциях человека;
- выявление мутагенных факторов внешней среды и разработка методов их нейтрализации;

- совершенствование методов генной инженерии с целью генотерапии и получения новых лекарственных веществ;
- широкое и повсеместное внедрение медико-генетического консультирования;
- развитие методов пренатальной диагностики.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятию генетика.
2. Что изучает медицинская генетика?
3. Назовите основные положения медицинской генетики.
4. В чем состоит суть явлений наследственности и изменчивости?
5. Что такое наследственные болезни с эволюционной точки зрения?
6. Назовите достижения медицинской генетики.
7. Приведите основные примеры значения медицинской генетики.

Глава 1

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Наследственность как свойство всех организмов интересовала людей с древних времен. Но только в XIX в. это явление стали объективно изучать. Первый действительно научный вклад в понимание механизмов наследования признаков внес австрийский исследователь Грегор Иоганн Мендель. Его можно считать основателем научной генетики. В 1866 г. Г. Мендель опубликовал результаты экспериментов, проводимых на горохе огородной, в которых показал, что наследственность передается через половые клетки *в виде дискретных факторов* от одного поколения к другому, не смешиваясь и не растворяясь. Свои выводы он представил в знаменитой статье «Опыты над растительными гибридами». Опыты Менделя и сделанные из них выводы заложили основу концепции гена, которая сохраняет свое ведущее значение до настоящего времени. Эти законы оставались незамеченными большинством современников, их заново открыли и приняли только в 1900 г. трое ботаников: Х. де Фриз из Голландии, К. Корренс из Германии, Э. Чермак из Австрии. Этот год и считается годом рождения генетики как науки.

Еще в трудах Гиппократа, знаменитого древнегреческого врача, отмечалась закономерность передачи заболеваний по наследству.

Во второй половине XIX в. дальнейшее развитие науки привело к формированию нового взгляда на природу человека и его заболеваний. Утвердилось понятие о патологической наследственности у человека, появились работы, описывающие наследственные заболевания, передающиеся в нескольких поколениях. В работе английского врача Д. Адамса «Трактат о предполагаемых наследственных свойствах болезней» указывается, что наследственная патология

обнаруживается не сразу после рождения, но может развиваться в любом возрасте, на возникновение наследственной патологии могут оказывать влияние внешние факторы.

В России в середине XIX в. над проблемами наследственных болезней человека работал В.М. Флоринский, который указывал на значение среды в формировании наследственных признаков, вред близкородственных браков, наследственный характер пороков развития, глухонемоты, альбинизма и др. В конце XIX в. высказал такие же понятия английский биолог Ф. Гальтон.

В 1900 г. К. Ландштейнер описал систему групп крови АВ0, наследование которых подтвердилось работами фон Дунгерна и Гиршфельда. В 1924 г. Ф. Бернштейном установлено, что система групп крови АВ0 контролируется серией множественных аллелей одного локуса. Затем в первом десятилетии XX в. было обнаружено наследование нарушений обмена веществ. Английский врач А. Гэррод в 1902 г. опубликовал статью «Распространенность алкаптонурии: изучение химических особенностей». В своей работе он сделал вывод, что нарушение обмена веществ наследуется соответственно законам Менделя. Гэрродом было создано новое научное направление — *биохимическая генетика* человека. В настоящее время выделено более 800 форм наследственных дефектов обмена, разработаны методы их диагностики, а для некоторых из этих заболеваний — эффективные способы лечения. В 1908 г. Г. Харди и В. Вайнберг независимо друг от друга пришли к выводу, что законы Менделя дают возможность объяснить распределение частоты генов из поколения в поколение в популяциях.

К концу XIX в. были открыты хромосомы, изучены митоз и мейоз. После переоткрытия законов Менделя при сопоставлении его выводов и особенностей распределения хромосом в мейозе было установлено, что именно *хромосомы являются носителями наследственной информации* (обоснование хромосомной теории наследственности 1910–1920 гг.).

В 1919 г. организована кафедра генетики в Петроградском университете Ю.А. Филипченко, а в это же время Н.И. Вавилов сформулировал важнейший генетический закон —

о генетических основах селекции и закон гомологических рядов в наследственной изменчивости. В 20-е гг. XX в. в результате менделевской теории была преувеличена роль наследственности в формировании наследственной отягощенности. Появились евгенические идеи об обреченности и вырождении семей с наследственной патологией. Евгеника ставила своей целью освобождение человечества от людей с наследственной патологией. Такие идеи быстро распространились более чем в 30 странах и приняли форму жестких законов о стерилизации лиц, родивших детей с наследственной патологией. С 1907 до 1960 г. в США было насильственно стерилизовано более 100 000 человек, в Германии за год стерилизовано 80 000 человек.

В 1944 г. было установлено, что передача наследственной информации связана с ДНК. В 1953 г. Дж. Уотсоном и Ф. Криком были созданы модели макромолекулярной структуры ДНК. С этого времени началось углубленное изучение *молекулярной, биохимической и иммуногенетики* человека.

С 1956 г. берет начало еще одно научное направление — *цитогенетика*, т. е. изучение хромосом, когда Тио и Леван, а также Форд и Хамертон независимо друг от друга установили, что число хромосом у человека равно 46, а в 1959 г. была открыта хромосомная природа болезней.

К настоящему времени обнаружено около 1 000 вариантов патологических изменений хромосом у человека и уже возможна ДНК-диагностика более 100 наследственных патологий. В расчете на 1000 новорожденных эти заболевания встречаются у 6–7 детей.

Основоположником клинической генетики в России признан выдающийся врач-невропатолог С.Н. Давиденков. В 1930 г. в г. Москве был организован Медико-биологический институт, который был вскоре закрыт в связи с приходом к власти в биологической науке Т.Д. Лысенко. После разоблачения учения Лысенко с 1964 г. началось возрождение медицинской генетики. Был издан учебник по медицинской генетике, в 1969 г. воссоздан Институт медицинской генетики, где начались исследования по многим направлениям

медицинской генетики под руководством академика Н.П. Бочкова. Активное участие в возрождении медицинской генетики приняли генетики и ученые: В.Д. Тимаков, С.Н. Давиденков, А.Ф. Захаров, Е.Ф. Давиденкова, А.А. Прокофьева-Бельговская, С.А. Нейфах, Е.Е. Погосянц и многие другие.

В настоящее время одним из основных методов профилактики наследственной и врожденной патологии является *медико-генетическое консультирование*, которое дает возможность пациенту и его семье получить необходимые сведения о способах предупреждения заболевания, его течении, вероятности повторения его у потомков. Категорически запрещается насильственная стерилизация и любое другое вмешательство, нарушающее права человека. Решение о дальнейшем деторождении семья принимает самостоятельно. Первая медико-генетическая консультация была организована в 1929 г. в Институте нервно-психической профилактики в Ленинграде профессором С.Н. Давиденковым, который изучал наследственные болезни нервной системы, разрабатывал основы медико-генетического консультирования.

Профилактика наследственных болезней: медико-генетическое консультирование, пренатальная диагностика, массовая диагностика у новорожденных наследственных болезней обмена, поддающихся диетической и лекарственной коррекции, диспансеризация больных и членов их семей. Внедрение этой системы обеспечивает снижение частоты рождения детей с врожденными пороками развития и наследственными болезнями на 60–70%.

Медицинская сестра, фельдшер и акушерка вместе с врачом могут активно участвовать в реализации достижений медицинской генетики на практике ради счастливой семьи со здоровым потомством. Для активного участия в вопросах и решениях, принимаемых семьей, медицинский работник должен иметь хорошую клинико-генетическую подготовку.

Высокий уровень подготовки специалистов в медицинских колледжах предполагает теперь и хорошее знание медицинской генетики.

Контрольные вопросы и задания

1. Что изучает медицинская генетика?
2. Какова связь медицинской генетики с другими дисциплинами?
3. В чем состоит суть явлений наследственности и изменчивости?
4. Назовите достижения медицинской генетики.
5. Кто является объектом изучения клинической генетики?



Глава 2

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

2.1. Цитологические основы наследственности. Передача генетического материала

Клетка является основой строения любого организма, а при размножении — связующим звеном двух поколений. Клетки разных организмов и в разных тканях очень разнообразны по размеру, форме, строению и функциям, однако общая схема строения клетки одинакова.

Первое описание клеток было сделано в 1665 г. англичанином Р. Гуком. Ботаник М. Шлейден и зоолог Т. Шванн объединили идеи разных ученых и сформулировали «клеточную теорию». В 1858 г. Р. Вирхов расширил эту теорию, провозгласив — «каждая клетка из клетки». Признание непрерывности живого побудило ученых второй половины XIX в. заняться исследованием строения клетки и механизмов клеточного деления. С этого времени накопилось огромное количество сведений о структуре и функциях клеток у различных живых организмов, а позже, в XX в. была создана современная *клеточная теория*.

Современная клеточная теория включает следующие положения.

Клетка представляет собой самовоспроизводящуюся химическую систему. Для того чтобы поддерживать в себе необходимую концентрацию химических веществ, эта система должна быть физически отделена от своего окружения и вместе с тем она должна обладать способностью к обмену с этим окружением, т. е. способностью поглощать вещества, которые

требуются ей в качестве «сырья», и выводить наружу накапливающиеся «отходы».

Клетка — элементарная единица развития живого организма. Каждая новая клетка образуется в результате деления исходной клетки. Все живые организмы развиваются из одной или группы клеток.

Клетка — это структурная, функциональная и генетическая единица живых организмов. Все живые организмы, кроме вирусов и фагов, состоят из клеток. Клетки одноклеточных и многоклеточных животных и растительных организмов сходны по строению, химическому составу, принципам жизнедеятельности. Клетки, как правило, имеют очень маленькие размеры, в среднем от 0,01 до 0,1 мм.

Клетка — функциональная единица в многоклеточном организме. В нем клетки специализируются на выполнении определенных функций, объединены в ткани и органы, функционально связанные системы. Различают *соматические* клетки — клетки тела (от лат. *soma* — тело) и *генеративные*, т. е. половые клетки (от лат. *generatio* — зарождение). Все живые организмы благодаря присущему им первичному свойству наследственности сохраняют в ряду поколений характерные для них черты, т. е. воспроизводят себе подобных и передают эту преемственность из поколения в поколение в процессе размножения.

Клетка — это живая элементарная система, способная к самообновлению, саморегуляции и самовоспроизведению.

В зависимости от структурных особенностей клетки делятся на *прокариотические* и *эукариотические*. Прокариотические организмы (в переводе с греческого — «предъядерные») — это бактерии и сине-зеленые водоросли. Основной их особенностью является отсутствие оформленного ядра. Генетический материал прокариот представлен одной молекулой ДНК, замкнутой в кольцо. В таких клетках отсутствуют органоиды, имеющие мембранное строение.

Более высокоорганизованные живые организмы, такие как грибы, растения, животные, в том числе и человек, имеют в своем составе эукариотические клетки. Их особенностью

является наличие ядра с ядерной оболочкой и цитоплазмы с органоидами.

2.2. Строение и функции эукариотической клетки

Все клетки имеют оболочку — *клеточную мембрану*, которая отделяет клетку от окружающей среды. Она состоит из двойного слоя липидных молекул, гидрофильные части которых обращены к внешним сторонам, а гидрофобные участки — внутрь. Там же могут располагаться молекулы белков — либо на внешней, либо на внутренней поверхности мембраны, либо они пронизывают ее насквозь. Кроме того, в мембранах имеются также углеводы в виде гликопротеинов или гликолипидов.

Клеточные мембраны играют важную роль по ряду причин. Они отделяют клеточное содержимое от внешней среды, регулируют обмен между клеткой и средой, обеспечивают постоянство внутриклеточного состава и делят клетки на отсеки, или компартменты, предназначенные для тех или иных специализированных метаболических путей.

Обладая избирательной проницаемостью, мембрана ограничивает или полностью исключает доступ в клетку одних веществ и пропускает другие. Данная структура сохраняет форму клетки, защищает ее от повреждений. Помимо того, она участвует в формировании контактов с другими клетками. Различные молекулярные частицы перемещаются через мембрану путем активного или пассивного транспорта.

Пассивный транспорт не требует затрат энергии и осуществляется путем простой диффузии, осмоса или с помощью белков-переносчиков.

Активный транспорт — это сопряженный с потреблением энергии перенос молекул или ионов через мембрану против градиентов концентрации с использованием запасов энергии. В клетках между двумя сторонами поддерживается разность электрического заряда. Поэтому катионы (положительно заряженные ионы) обычно стремятся в клетку, тогда как анионы клеткой отталкиваются. Во внеклеточных и внутриклеточ-

ных жидкостях из ионов преобладают ионы натрия, ионы калия и хлорид-ионы. У большей части клеток в плазматической мембране действует натрий-калиевый насос, активно выкачивающий натрий из клетки и активно поглощающий ионы калия из внешней среды и переносящий их в клетку.

Каждая клетка (рис. 2.1) состоит из *ядра*, одного или нескольких ядрышек и *цитоплазмы*, которые вместе образуют *протоплазму*. Внутреннее содержимое клетки — *цитоплазма* — сложноорганизованная система. Она состоит из водянистого основного вещества и находящихся в нем разнообразных структур. Цитоплазма составляет основную массу клетки. Основное вещество — это бесцветная коллоидная масса, включающая водный раствор неорганических и органических веществ и способная менять свою вязкость. Она называется *гиалоплазмой* или *матриксом*. В основном веществе протекают многие биохимические процессы, оно обеспечивает взаимосвязь между отдельными структурами клетки. Гиалоплазма состоит из коллоидного раствора белков: вода — 85%, белки — 10 и другие соединения — 5%.

Кроме гиалоплазмы цитоплазма содержит включения и органоиды. *Включения* не являются обязательным компонентом, поскольку представляют собой различные продукты метаболизма (жиры, белки, кристаллы солей мочевой кислоты, пигментные зерна и т. д.).

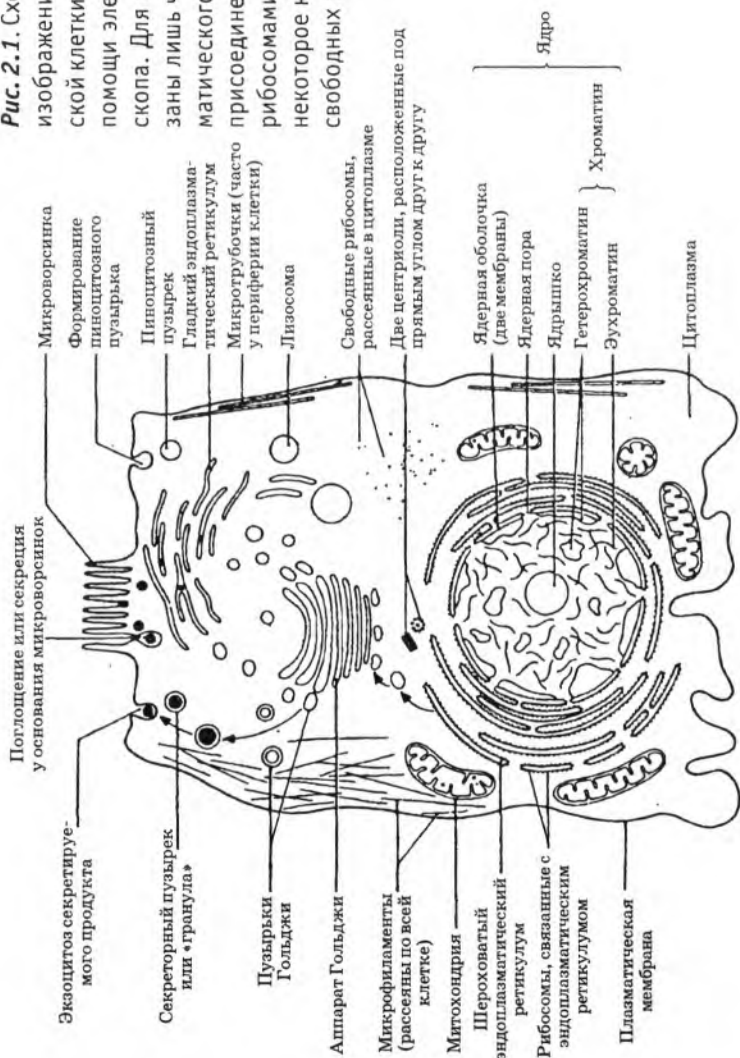
Органоиды — постоянные компоненты клетки, выполняющие свои специфические функции. К ним относятся: эндоплазматический ретикулум (сеть), митохондрии, рибосомы, лизосомы, пероксисомы, пластинчатый аппарат Гольджи, микротрубочки и микрофиламенты, промежуточные филаменты, микроворсинки и центросома.

Эндоплазматический ретикулум — пластинчатые структуры или мембраны, которые образуют сложную систему плоских разветвленных каналов, пронизывающих цитоплазму.

Митохондрии — самые крупные органоиды клетки, имеющие сферическое или палочковидное образование сложной структуры. Они содержатся во всех аэробных эукариотических клетках, состоят из матрикса, окруженного внутренней

Рис. 2.1. Схематическое

изображение эукариотической клетки, выявляемое при помощи электронного микроскопа. Для простоты показаны лишь часть эндоплазматического ретикулума с присоединенными к нему рибосомами и лишь некоторое количество свободных рибосом



Поглощение или секреция у основания микроворсинки

Экзоцитоз секретиремого продукта у основания микроворсинки

Секреторный пузырек или «гранула»

Пузырьки Гольджи

Аппарат Гольджи

Микрофиламенты (рассеяны по всей клетке)

Митохондрия

Широкоустьный эндоплазматический ретикулум

Рибосомы, связанные с эндоплазматическим ретикулумом

Плазматическая мембрана

Микроворсинка

Формирование линоцитозного пузырька

Пиноцитозный пузырек

Гладкий эндоплазматический ретикулум

Микротрубочки (часто у периферии клетки)

Лизосома

Свободные рибосомы, рассеянные в цитоплазме

Две центриоли, расположенные под прямым углом друг к другу

Ядерная оболочка (две мембраны)

Ядерная пора

Ядрышко

Гетерохроматин

Эухроматин

Хроматин

Ядро

Цитоплазма

мембраной, межмембранного пространства и наружных мембран. Наружный слой матрикса — основное гомогенное или тонкозернистое вещество клетки, заполняющее внутриклеточное пространство между органеллами. В матриксе содержатся кольцевидные молекулы ДНК, специфические РНК, свои рибосомы, различные ферменты, гранулы солей кальция и магния. Мембраны состоят из белков и фосфолипидов. Митохондрии способны к самовоспроизведению. В митохондриях за счет окислительно-восстановительных процессов вырабатывается энергия, которая накапливается в виде молекул аденозинтрифосфата. Главную функцию митохондрий составляет аэробное клеточное дыхание (использование клеткой кислорода).

Рибосомы — сложноорганизованные субмикроскопические гранулы, расположенные на мембранах эндоплазматической сети или свободно в цитоплазме. Каждая рибосома состоит из двух субчастиц — большой и малой. Они являются самыми многочисленными органоидами клетки. Рибосомы могут быть единичными или объединенными в комплексы (цепи) — *полирибосомы*. В их состав входят белки и высокомолекулярные РНК примерно в равном соотношении. Функцией рибосом является синтез белков организма.

В аппарате Гольджи, или *пластинчатом комплексе*, имеется до 20 уплощенных дисковидных мембранных полостей и оторвавшиеся от них микропузырьки. В этих полостях накапливаются различные продукты клеточного обмена и поступающие извне вещества. Функцию аппарата Гольджи составляют транспорт веществ и химическая модификация поступающих в него клеточных продуктов. В его петлях происходит концентрация веществ в капли или гранулы, которые затем выводятся за пределы клетки.

В цитоплазме клетки содержатся *лизосомы*. Они имеют вид мешочков, покрытых мембраной, содержат ферменты, расщепляющие нуклеиновые кислоты, белки, полисахариды. Лизосомы являются «пищеварительной системой» клетки. В случае разрушения мембраны лизосомы могут переваривать

и содержимое цитоплазмы клетки — автолизис (самопереваривание).

Микротрубочки и микрофиламенты — очень тонкие полые цилиндрические трубочки, стенки которых построены из спирально упакованных глобулярных субъединиц белка. Располагаясь вдоль всей цитоплазмы клеток, они формируют цитоскелет, принимают участие в различных внутриклеточных процессах.

Пероксисомы клетки представляют собой тельца овальной формы, ограниченные мембраной и расположенные на обеих сторонах ретикулума. Внутри пероксисом содержится гранулярный матрикс, в центре которого находятся кристаллоподобные структуры, состоящие из фибрилл и трубок. Содержимое пероксисом — ферменты окисления аминокислот и каталаза. При метаболизме аминокислот образуется перекись водорода H_2O_2 , которая разрушается каталазой. Каталаза пероксисом выполняет защитную функцию, так как H_2O_2 является токсичным для клетки соединением.

Центросома, или «клеточный центр», обычно располагается в центре клетки или рядом с ядром. Она состоит из двух *центриолой*, перпендикулярных друг к другу и расположенных в организованном участке цитоплазмы. Центросома участвует в процессе деления клетки, создавая веретено деления.

В цитоплазме клетки непрерывно происходит обмен веществ, приводящий к самообновлению белков и других химических веществ. Это достаточно быстрый процесс. Например, в клетках печени за 4–5 суток половина белковых молекул может заменяться новыми.

Биохимические методы показывают, что если отделить ядро и все органоиды клетки от цитоплазмы, то в ней останутся ферменты, которые ускоряют реакции обмена. Но все же полный обмен веществ происходит только в случае взаимодействия цитоплазмы с другими компонентами клетки. С генетической точки зрения биохимию цитоплазмы и ее строение необходимо рассматривать в свете ядерно-цитоплазматических взаимоотношений, т. е. взаимовлияния компонентов цитоплаз-

мы и ядра. Как правило, в клетке содержится одно ядро, реже — несколько.

Ядро является важнейшей структурной частью эукариотических клеток. Оно было открыто в 1831 г. Р. Брауном. Ядро состоит из хроматина (от греч. *chroma* — цвет, краска) — вещества, способного хорошо воспринимать красители. Хроматин состоит из ДНК и белков. В интерфазных клетках хроматин может быть рассеян по всему ядру или располагаться в виде отдельных глыбок. Ядра имеют обычно шаровидную или яйцевидную форму. Ядро необходимо для жизни клетки, поскольку именно оно регулирует всю ее активность. Связано это с тем, что ядро несет в себе генетическую (наследственную) активность. *Интерфазные клетки* — клетки, находящиеся в состоянии между двумя последовательными митозами в фазе покоя или же в стадии от последнего митоза до гибели клетки. В интерфазных ядрах хромосомы разрыхлены и деконденсированы. Они и составляют нити хроматина, максимальная конденсация которых происходит во время митотического деления клеток с образованием хромосом. Кроме хроматина в ядрах встречаются перихроматиновые и интерхроматиновые гранулы, в которых содержится РНК. В ядре находится одно или несколько ядрышек.

Ядрышко — самая плотная структура ядра, являющаяся производным хромосомы, а именно — одним из ее локусов с наиболее высокой активностью синтеза РНК в интерфазе. В ядрышке образуются рибосомальные РНК и рибосомы, на которых происходит синтез белков цитоплазмы. Образование и число ядрышек зависят от числа и активности *ядрышковых организаторов* (участков хромосомы, расположенных в зонах вторичных перетяжек). В них содержится большое число копий генов, кодирующих рибосомную РНК.

Ядро ограничено от цитоплазмы *ядерной оболочкой*. Ядерная оболочка состоит из внешней ядерной мембраны и внутренней мембраны, которые разделяются перинуклеарным пространством, или цистерной ядерной оболочкой. В ядерной оболочке содержатся ядерные поры. Число ядерных пор **зависит от метаболической активности клетки: чем она выше,**

тем больше пор на единицу поверхности клеточного ядра. Содержимое ядра представляет собой гелеобразный матрикс, называемый нуклеоплазмой или ядерным соком, в котором располагаются хроматин и одно или несколько ядрышек.

Основные функции ядерной оболочки заключаются в том, что она отделяет содержимое ядра от цитоплазмы, ограничивает доступ в ядро крупных агрегатов биополимеров, регулирует обмен различными веществами между ядром и цитоплазмой, выполняет важные функции по хранению и использованию наследственной информации, является регулятором всей жизнедеятельности клетки. Таким образом, ядро является носителем генетического материала и местом, где осуществляется его функционирование и воспроизведение.

2.3. Основные типы деления эукариотической клетки

Клеточный цикл

Последовательность событий в период существования клетки, происходящих между образованием данной клетки, ее делением на дочерние клетки, а затем гибелью, называют *клеточным циклом* (рис. 2.2).

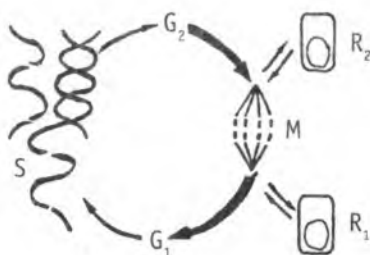


Рис. 2.2. Схема клеточного цикла. Клеточный цикл включает в себя события: митотический цикл (M, G_1, S, G_2) и состояние пролиферативного покоя (R_1, R_2). $2c$ — количество ДНК, соответствующее диплоидному набору хромосом, $4c$ — удвоенное количество ДНК.

Вновь появившаяся клетка первоначально растет и дифференцируется, затем она выполняет свои специфические функции. Это время существования клетки называется *периодом покоя*. Однако в процессе своей жизнедеятельности клетки стареют и погибают. Чтобы функционировать, развиваться и поддерживать свою структуру, любой организм нуждается в возникновении новых клеток на смену старым. Поэтому обязательной частью жизненного цикла является *митотический цикл*.

Образование новых клеток возможно только путем *деления*. Обязательная часть жизненного цикла подразделяется на три главных стадии: интерфаза, митоз и цитокинез.

Интерфаза — период интенсивного синтеза и роста. В клетке синтезируется много веществ, необходимых для ее роста и осуществления всех свойственных ей функций, происходит репликация ДНК. В свою очередь, интерфаза включает три периода: пресинтетический — G_1 , синтетический — S и постсинтетический — G_2 .

В *пресинтетический* (G_1) период клетка растет, осуществляет синтез белков и РНК, накапливает богатые энергией вещества. Продолжительность этой стадии интерфазы очень вариабельна, но в среднем составляет около 10 часов.

Синтетический (S) период характеризуется удвоением генетического материала. Это необходимо для того, чтобы вновь образовавшиеся клетки имели такой же геном, как и их предшественница. На этой стадии продолжается синтез белков и РНК. Этот период обычно длится 9 часов.

Во время *постсинтетического* (G_2) периода клетка готовится к делению, накапливая энергию и белки. Увеличивается количество митохондрий, делится центросома. Продолжительность этой фазы примерно 4 часа.

Продолжительность клеточного цикла зависит от типа клетки и от внешних факторов, таких как температура, питательные вещества и кислород. Бактериальные клетки могут делиться каждые 20 мин, клетки кишечного эпителия — каждые 8–10 часов, а многие клетки нервной системы не делятся никогда.

Преемственность наследственных свойств определяется универсальными эволюционно закрепленными процессами деления клеток. *Митоз* обеспечивает преемственность в ряду клеточных поколений, а *мейоз* — в ряду поколений организмов.

В основе митоза и мейоза лежит фундаментальная способность хромосом к автокаталитической редупликации, в результате которой все расположенные по длине хромосомы гены удваиваются со скрупулезной точностью, а затем распределяются по дочерним клеткам.

В настоящее время известно три типа деления эукариотических клеток: амитоз, митоз и мейоз.

Амитоз — прямое деление. При этом клетка, а иногда — только ее ядро, делится путем простой перетяжки. Равномерного распределения наследственного материала между вновь образовавшимися клетками не происходит. Возможно образование двухъядерных клеток. Амитоз — редкое явление. Он характерен для погибающих или измененных клеток (например, опухолевых).

Митоз — не прямое деление соматических клеток, в результате которого из одной клетки образуются две точно такие же клетки, процесс деления ядра, при котором образуются два дочерних ядра с наборами, идентичными наборам родительской клетки. В быстро делящихся клетках (например, эмбриональных) жизненный цикл практически совпадает с митотическим циклом. Это универсальный способ увеличения количества или замещения погибших эукариотических клеток.

Мейоз — редукционное деление половых клеток. Оно приводит к уменьшению содержания наследственного материала во вновь образовавшихся клетках. При этом в родительской клетке происходит однократное удвоение хромосом (репликация ДНК, как при митозе), за которым следуют два цикла клеточных и ядерных делений (первое и затем второе деление мейоза). Таким образом сохраняется постоянство набора генетических структур у потомков при слиянии половых клеток родителей.

2.4. Строение и функции метафазных хромосом человека

Гистохимическое и цитологическое изучение хромосом эукариотических клеток показало, что они состоят из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белка с небольшой примесью хромосомной РНК. Молекула ДНК несет отрицательные заряды, распределенные по всей длине, а присоединенные к ней белки — гистоны — заряжены положительно. *Хромосома* — структурный элемент клеточного ядра дезоксирибонуклеиновой природы. Это название произошло от способности хромосом окрашиваться основными красителями (от греч. *chroma* — цвет, *soma* — тело; *chromosoma* — окрашенное тело). Как самостоятельное образование определенного размера и формы хромосома выявляется при делении клеток.

Хромосомы человека в периоде митоза впервые наблюдали Арнольд в 1879 г. и В. Флеминг в 1882 г. В дальнейшем многие ученые в разных странах мира изучали эти структуры клеточного ядра. Однако только в 1956 г. Тибо и Леван установили, что в большинстве клеток у человека присутствует 46 хромосом.

Хромосомы формируются в начале деления клеток из *хроматина* интерфазного ядра. Хромосомы являются основными носителями наследственной информации, передаваемой из поколения в поколение у большинства живых организмов, в том числе и у человека.

Самоудвоение и закономерное распределение хромосом по дочерним клеткам обеспечивает точную передачу наследственной информации. Морфология хромосом лучше всего видна в клетке на стадии метафазы. Они состоят из двух палочкообразных телец, называемых *хроматидами*. Обе хроматиды каждой хромосомы идентичны друг другу по генному составу.

Хромосомы дифференцированы по длине. Все хромосомы имеют центромеру, или первичную перетяжку, две теломеры и два плеча. На некоторых хромосомах еще есть вторичные перетяжки и спутники.

Центромера — очень важная часть хромосомы, определяющая движение хромосомы и имеющая сложное строение.

ДНК центромеры отличается характерной последовательностью нуклеотидов и специфическими белками. Так как к моменту деления хромосомы удвоены, то в световой микроскоп они видны состоящими из двух нитей — *хроматид*. Обе хроматиды объединены между собой в области первичной перетяжки — *центромеры*. Центромера делит хромосому поперек на две части — *плечи*, которые бывают *короткими* (p) и *длинными* (q). В зависимости от расположения центромеры различают три типа хромосом:

1) *Метацентрические*, в которых центромера расположена в середине хромосомы и плечи имеют одинаковый размер ($p = q$).

2) *Субметацентрические*, центромера в которых сдвинута к одному концу хромосомы. При этом различаются короткие и длинные плечи ($p < q$).

3) *Акроцентрические*, когда визуально можно определить у хромосомы только длинные плечи (рис. 2.3). При этом центромера располагается на конце хромосомы или близко от него.

Концевые участки хромосом, богатые структурным гетерохроматином, называются *теломерами*. Теломеры препятствуют слипанию концов хромосом после редупликации и тем самым способствуют сохранению их целостности. Следовательно, теломеры ответственны за существование хромосом как индивидуальных образований.

Некоторые хромосомы могут иметь дополнительные перетяжки, которые называются *вторичными*. Если *вторичная перетяжка* располагается близко к концу хромосомы, то отделяемый ею участок называется *спутником*, соединенным

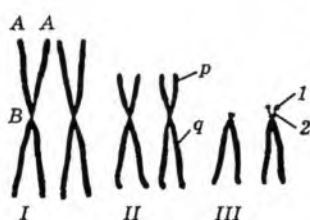


Рис. 2.3. Типы метафазных хромосом:

I — метацентрические;

II — субметацентрические;

III — акроцентрические;

A — хроматида; B — центромера;

p — короткое плечо;

q — длинное плечо;

1 — спутник;

2 — вторичная перетяжка

с остальной частью хромосомы тонкой нитью хроматина. Форма и размеры спутника постоянны для данной хромосомы. У человека спутники имеются у пяти пар хромосом (13–15-я и 21–22-я пары). Функция других вторичных перетяжек еще не ясна.

Хроматин состоит из молекул ДНК, связанных с белками. Эти нити можно рассмотреть только при помощи электронного микроскопа. Они составлены из расположенных друг за другом микрочастиц — *нуклеосом*, диаметр которых около 10 нм. *Нуклеосома* имеет белковый остов, вокруг которого закручена молекула ДНК (рис. 2.4).

В течение жизненного цикла клетки хромосомы подвергаются определенным изменениям. В периоде покоя и в интерфазе они составляют хроматин клеточного ядра. В таком положении хроматин активно участвует в жизнедеятельности клетки, обеспечивая образование белков и молекул РНК.



Рис. 2.4. Структура нуклеосом и их соотношение с хромосомой и молекулой ДНК (в метафазной хромосоме)

В S-синтетическом периоде происходит удвоение всех хромосом. Это необходимо для того, чтобы в результате деления вновь образовавшиеся клетки получили такой же набор наследственного материала, какой имела их предшественница. Во время деления нити хроматина сильно спирализируются, закручиваются и утолщаются, формируя видимые в световой микроскоп хромосомы. Именно поэтому основные сведения о строении хромосом были получены во время митоза.

Размеры молекул ДНК хромосом значительные. Каждая хромосома представлена одной молекулой ДНК. Они могут достигать сотен микрометров и даже сантиметров. Из хромосом человека самая большая — первая. Ее ДНК имеет общую длину до 7 см. Суммарная длина молекул ДНК всех хромосом составляет 170 см. Молекула ДНК плотно упакована в хромосомах благодаря белкам гистонам, которые располагаются по длине молекулы ДНК в виде блоков. В один блок входит 8 молекул гистонов, образуя *нуклеосому* (структура, состоящая из нити ДНК, накрученной вокруг октамера гистонов). Нуклеосомы имеют вид нанизанных на нитку бусинок. Нуклеосомы плотно упакованы в виде спирали, на каждый виток приходится шесть нуклеосом. Так формируется структура хромосомы. Открытие в 1959 г. патологических изменений в наборе хромосом при синдроме Дауна привело к возникновению нового раздела генетики человека — учения о хромосомных болезнях.

2.5. Кариотип человека

Каждый организм имеет определенный набор хромосом, их число, размеры и структуру, который называется *кариотипом* (рис. 2.5). Кариотип будущего организма формируется в процессе слияния двух половых клеток — сперматозоида и яйцеклетки. При этом объединяются их хромосомные наборы. Ядро зрелой клетки содержит половину набора хромосом — 23. Такой ординарный набор хромосом, аналогичный такому же в половых клетках, называется *гаплоидным* и обозначается *n*. При оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом в новом

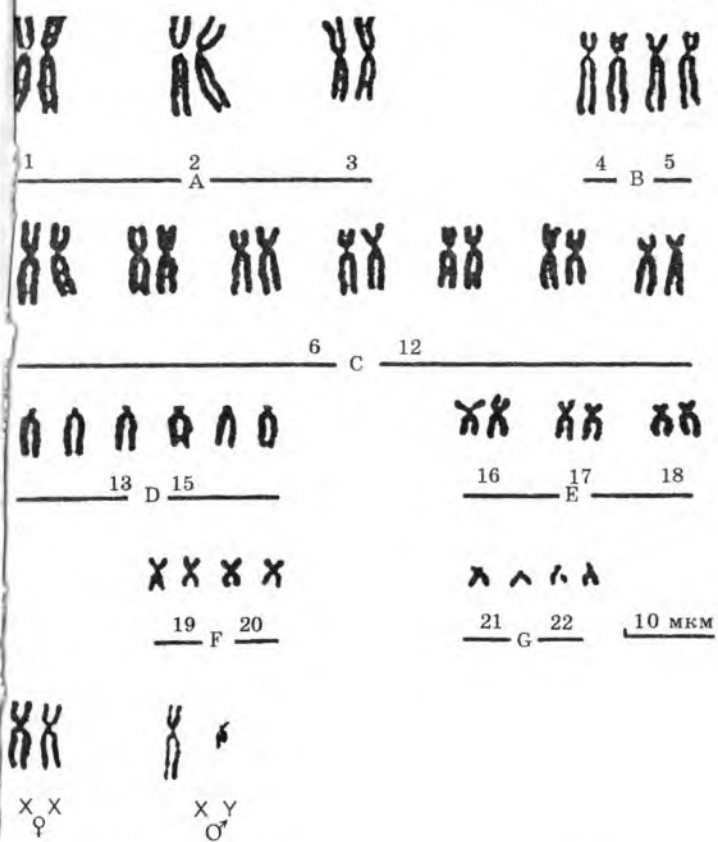


Рис. 2.5. Двадцать две пары аутомом и половые хромосомы человека, составляющие его кариотип

организме воссоздается специфический для данного вида кариотип. Полный состав хромосом (46) обычной соматической клетки является *диплоидным* ($2n$).

Наследственная информация организма строго упорядочена по отдельным хромосомам. Кариотип — это паспорт вида. Кариотип человека представлен 24 разными хромосомами — 22 пары аутомом, X- и Y-хромосомы. Каждой паре аутомом в порядке убывания их размеров присвоен свой номер

от 1 до 22. Самыми длинными являются хромосомы 1-й пары, а самыми короткими — 21-й. Хромосомы, имеющие одинаковый порядок генов, называют *гомологичными*. У них одинаковое строение (длина, расположение центромеры и т. д.). Гомологичные хромосомы похожи друг на друга и содержат гены, отвечающие за одни и те же признаки.

Негомологичные хромосомы имеют разный генный набор и разное строение.

При анализе соматических клеток женского организма можно выделить 23 пары гомологичных хромосом. В кариотипе мужчины обнаруживается одна пара хромосом, отличающихся по размеру и форме друг от друга. Одна из них большая субметацентрическая хромосома, которая обозначена X, другая маленькая аacroцентрическая — Y. Было выявлено, что эти хромосомы определяют пол организма и содержат большинство генов, отвечающих за формирование гениталий (половые хромосомы).

Число хромосом в кариотипе человека равно 46. Кариотип женщины в норме содержит две X-хромосомы, и его можно записать как 46, XX. Кариотип мужчины включает X- и Y-хромосомы и записывается — 46, XY.

Впервые подразделение кариотипа на группы было проведено в 1960 г. на конференции в г. Денвере (США). Была принята первая классификация хромосом человека, учитывающая их размеры, расположение хромосом по их длине, группировку хромосом по расположению центромеры (метацентрические, субметацентрические, аacroцентрические) и вторичных перетяжек.

- Все хромосомы (*аутосомы*) подразделялись на семь групп:
- А — 3 пары самых крупных хромосом (1–3);
 - В — 2 пары крупных субметацентрических (4 и 5);
 - С — является самой многочисленной среднего размера субметацентрических (6–12 и X);
 - Д — средние аacroцентрические (13–15);
 - Е — маленькие субметацентрические (16–18);
 - F — маленькие метацентрические (19 и 20);
 - G — короткие и маленькие аacroцентрические (21, 22 и Y).

Каждая пара хромосом была наделена порядковым номером от 1 до 22, выделены отдельно и поименованы латинскими буквами X и Y половые хромосомы.

В 1971 г. на IV Пражской конференции генетиков в дополнение к Денверской классификации были представлены методы дифференциальной окраски хромосом, благодаря которым каждая хромосома приобретает свой неповторимый рисунок, что помогает точному их распознаванию.

Во всем мире с 1995 г. используется Международная система для цитогенетической номенклатуры человека (ISCN), которая опирается на современные достижения молекулярно-цитогенетической диагностики.

Анализ кариотипа позволяет выявлять нарушения, которые могут приводить к аномалиям развития, наследственным болезням или гибели плодов и эмбрионов на ранних стадиях развития. Хромосомы выполняют важную функцию основного генетического аппарата клетки. Для нормального развития организма необходим набор генов полного хромосомного набора.

Известно, что тонкая структура хромосом состоит из ДНК, белка и небольшого количества РНК. Этот комплекс ДНК с белком называют *хроматином*.

Некоторые участки хромосом сохраняют спирализацию и имеют интенсивное окрашивание и в интерфазных клетках, т. е. хроматин может иметь разную степень конденсации. Конденсированный хроматин называют *гетерохроматином*, деконденсированный хроматин — *эухроматином*. Степень деконденсации хроматина отражает его функциональное состояние. Гетерохроматиновые участки не содержат генетической информации, отвечающей за образование белков. Они функционально менее активны, чем эухроматиновые, в которых локализована большая часть генов. Удвоение наследственного материала в этих сегментах происходит намного позже по сравнению с другими частями хромосом. В связи с этим различают два класса гетерохроматина — структурный и факультативный.

Структурный гетерохроматин, количество которого различается в разных хромосомах, располагается постоянно в околоцентромерных районах всех 46 хромосом. Он имеет защитные функции и участвует в стабилизации структуры хроматина.

Факультативный гетерохроматин появляется в хромосоме не во всех клетках при сверхспирализации эухроматических районов. Подтверждением существования этого явления в хромосомах человека служит факт генетической инактивации одной X-хромосомы в соматических клетках женщины. Было доказано существование эволюционно сформировавшегося механизма исключения из активной деятельности второй дозы генов, расположенных в X-хромосоме. Вследствие этого, несмотря на разное число X-хромосом в мужском и женском организмах, число функционирующих в них генов уравнивается.

Если в организме имеется только одна X-хромосома, то факультативный хроматин в нем отсутствует. В норме он обнаруживается у женщин, а у мужчин его нет.

Весь другой хроматин клеточного ядра называется *эухроматином*. Он состоит из деспирализованных нитей. Эухроматин содержит основную часть наследственной информации, определяющей признаки организма.

Максимально конденсирован хроматин во время митотического деления клеток, тогда его можно обнаружить в виде плотных хромосом.

2.6. Генетические механизмы преемственности наследственных свойств

Митоз

События, происходящие в ядре клетки во время митоза, протекают с удивительной точностью. *Митоз* — процесс деления ядра, при котором хроматиды отделяются одна от другой и перераспределяются в виде хромосом между дочерними клетками. В быстро делящихся клетках (например, эмбриональных) жизненный цикл практически совпадает с митотическим. Митоз является универсальным способом деления

клетки, обеспечивающим передачу наследственной информации (рис. 2.6).

Период между делениями клетки называется *интерфазой*. Хромосомы в стадии интерфазы находятся в ядре в деспирализованном состоянии. Они практически невидимы в световом микроскопе до начала митоза. Интерфаза и митоз составляют клеточный цикл. *Клеточный цикл* состоит из четырех периодов: пресинтетический — его обозначают G_1 ; период синтеза ДНК — S ; постсинтетический — G_2 ; митоз — M . Непосредственно митоз в соматических клетках продолжается около одного часа. Длительность интерфазного периода колеблется от нескольких часов до десятков лет в зависимости от ткани. Некоторые клетки пребывают в длительном интерфазном состоянии (например, лимфоциты). В таких случаях считается, что клетки находятся в фазе G_0 , из которой они вступают в фазу G_1 после активирующего стимула для лимфоцитов.

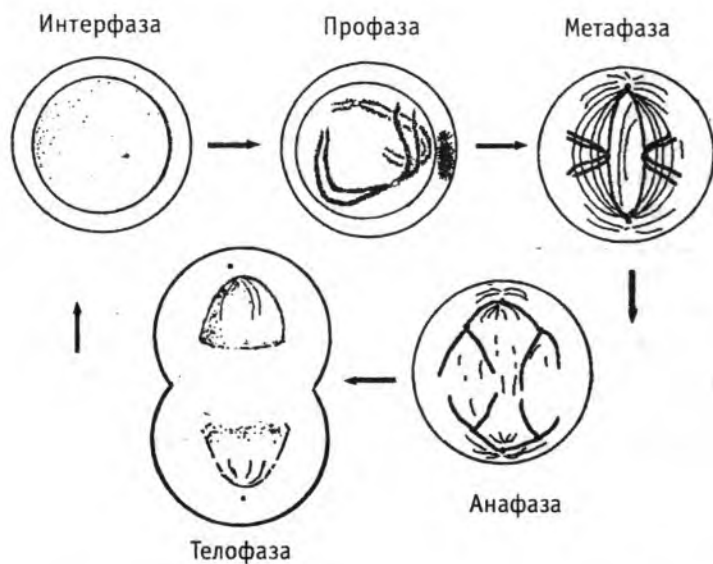


Рис. 2.6. Митоз. Изображены только 2 хромосомы из 46

Пресинтетический период (G_1) наступает сразу после деления клетки. В это время в клетке интенсивно накапливаются различные вещества (ферменты, аминокислоты, нуклеотиды и т. д.). Этот период клетки самый длительный. Далее наступает фаза синтеза ДНК (S). В клетке удваивается количество ДНК и происходит синтез РНК и белков. Затем следует фаза постсинтетическая (G_2), которая характеризуется продолжением синтеза РНК и других соединений; количество ДНК не меняется, и идет процесс накопления клеткой энергии для последующего деления. Готовая к делению клетка вступает в митоз. Митоз подразделяется на четыре стадии: профазу, метафазу, анафазу и телофазу.

В *профазе*, обычно самой продолжительной фазе клеточного деления, происходят сложные явления в цитоплазме и ядре. Хромосомы спирализуются и конденсируются, становятся видимыми структурами в виде двух хроматид, соединенных центромерами. Хроматиды образовались в процессе редупликации хромосом. Редупликация происходит так, что в каждой хроматиде имеется одна «старая» и одна вновь синтезированная нить молекулы ДНК.

Редупликация — удвоение, процесс самовоспроизведения молекулы нуклеиновых кислот, сопровождающийся передачей по наследству — от клетки к клетке точных копий генетической информации. В цитоплазме формируется специальный аппарат деления — ахроматиновое веретено, состоящее из белков, которые накопились в период интерфазы. Постепенно хромосомы укорачиваются на 4% первоначальной длины. В конце профазы исчезает ядрышко, ядерная мембрана растворяется и хромосомы оказываются в цитоплазме. Хромосомы движутся по направлению к экватору. Профаза завершается, как только центромеры всех хромосом оказываются в экваториальной плоскости.

В *метафазе* хромосомы располагаются строго в зоне экватора делящейся клетки, образуя так называемую метафазную пластинку. На стадии метафазы хромосомы имеют самую малую длину, поскольку в это время они сильно спирализованы и конденсированы. Толщина же хромосом максимально уве-

личивается. Пары хроматид прикрепляются своими центромерами к нитям веретена и перемещаются вверх и вниз по веретену до тех пор, пока их центромеры не выстроятся по экватору веретена перпендикулярно его оси.

Анафаза — самая короткая стадия. Каждая центромера расщепляется на две, и нити веретена оттягивают дочерние центромеры к противоположным полюсам. Центромеры тянут за собой отделившиеся одна от другой хроматиды, которые теперь называют хромосомами.

Телофаза — хромосомы достигают полюсов клетки, деспирализуются, удлиняются и опять превращаются в тонкие нити хроматина, невидимые в световой микроскоп. Нити веретена разрушаются, центриоли реплицируются. Вокруг каждой группы дочерних хромосом образуется ядерная оболочка, появляются ядрышки. Деление цитоплазмы в клетках животных предваряется появлением перетяжки цитоплазматической мембраны. За телофазой может сразу следовать цитокинез (разделение всей клетки на две).

Митоз заканчивается образованием двух дочерних клеток, каждая из которых обладает полным объемом наследственной информации, идентичным предшествующей материнской клетке. Удвоение хромосом в интерфазе митотического цикла, равномерное распределение хроматид между дочерними клетками обеспечивают поддержание постоянства генетической информации в ряду поколений клеток, служат основой роста и развития организма.

Различные факторы внешней среды могут нарушать процесс митоза и приводить к появлению аномальных клеток.

Выделяют три типа *нарушений митоза*:

- 1) *Нарушение цитотомии (цитокинеза)*, т. е. отсутствие деления цитоплазмы клетки в периоде телофазы. Вследствие этого образуются двухъядерные клетки. Патология митоза может приводить к появлению *мозаицизма*. В случае мозаицизма в одном организме можно обнаружить клоны клеток с разным набором хромосом (например, часть клеток у человека содержит 46 хромосом,

в то время как другие — 47). *Мозаицизм* формируется на ранних стадиях дробления зародышевых клеток.

- 2) *Изменение структуры хромосом*. При этом возможно появление разрывов хромосом, наличие отдельных мелких хромосомных фрагментов. Подобная патология возникает под действием некоторых химических веществ, вирусов, радиации, а также в раковых клетках. В некоторых случаях отдельные хромосомы могут отстать от других в анафазе и попасть не в свою клетку. Это приводит к изменению количества хромосом в дочерних клетках, т. е. к *анеуплоидии*.
- 3) *Повреждение веретена деления*. Это нарушает его функцию распределения хромосом между дочерними клетками. В результате возможно появление клеток, содержащих значительный избыток хромосом. Подобное действие характерно для многих противоопухолевых препаратов. Таким путем тормозится деление клеток опухолей.

Мейоз. Биологическое значение мейоза

Мейоз — форма деления, сопровождающаяся уменьшением числа хромосом с диплоидного ($2n$) до гаплоидного (n), состоящая из двух последовательных делений ядра. При этом в родительской клетке происходит однократное удвоение хромосом — репликация ДНК, как при митозе, за которым следуют два цикла клеточных и ядерных делений — первое и второе. Таким образом, одна диплоидная клетка дает начало четырем гаплоидным клеткам. Во время мейоза клетка делится дважды, но хромосомы удваиваются только один раз по сравнению с исходной клеткой, т. е. от диплоидного набора (46 у человека) — до гаплоидного (23 у человека). Тогда при слиянии двух половых клеток новый организм обретет вновь диплоидное число хромосом.

Образование половых клеток (гамет) происходит иначе, чем процесс размножения соматических клеток, после оплодотворения (слияния женской и мужской гамет) не происходит удваивания числа хромосом. Каждому виду свойственно

определенное число и свой специфический набор хромосом (кариотип). Поддержание этого правила возможно только тогда, когда при образовании гамет число хромосом будет уменьшаться вдвое (рис. 2.7).

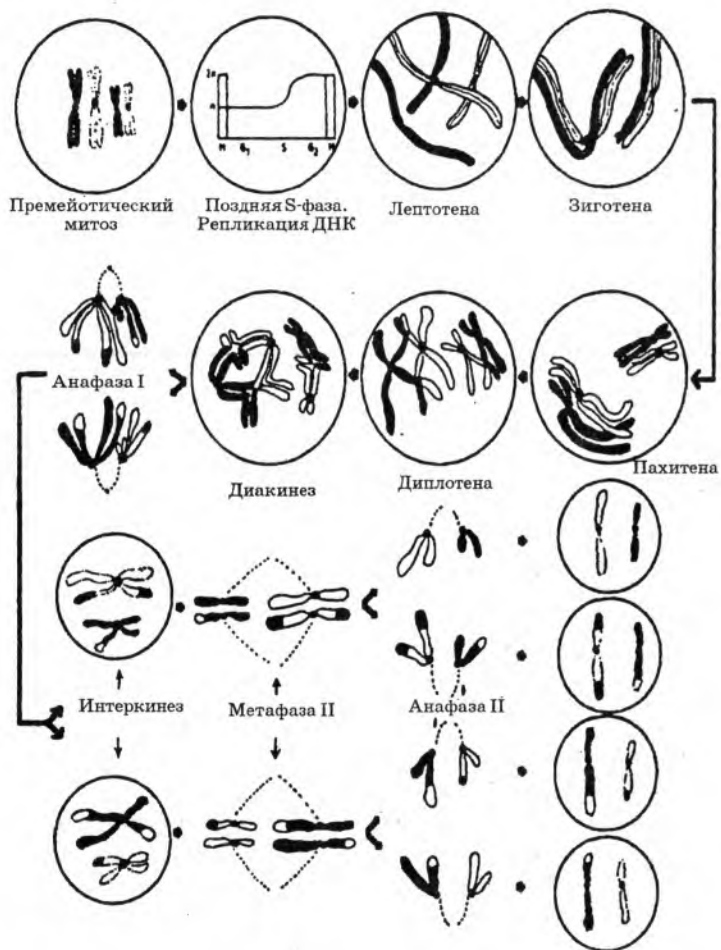


Рис. 2.7. Стадии мейоза. Поведение хромосом. Отцовские хромосомы окрашены в черный цвет, материнские — в белый

Подобно митозу, мейоз — процесс непрерывный, но его тоже можно разделить на профазу, метафазу, анафазу и телофазу. Эти стадии имеются в *первом* делении мейоза и еще раз повторяются во *втором*.

Интерфаза, предшествующая мейозу, аналогична митотической и включает удвоение хромосом в S-периоде. В свою очередь, каждое из двух делений мейоза содержит четыре стадии: профазу, метафазу, анафазу и телофазу.

Первое клеточное деление мейоза — *мейоз I*, начинается с *профазы I*. Это наиболее сложная стадия мейоза. Она состоит, в свою очередь, из пяти подстадий: лептотены, зиготены, пахитены, диплотены и диакинеза.

В самой ранней стадии профазы I — *лептотене* — происходит спирализация и уплотнение хромосом, как и в профазе митоза. На этой стадии появляются тонкие перекрученные нити хромосом. Нити хромосом в этот период в основном одиночные, но иногда могут иметь на концах раздвоение.

На стадии *зиготены* происходит *конъюгация* (соединение) сначала отдельных участков гомологичных хромосом, а затем они соединяются по всей длине. Две сцепленные таким образом хромосомы называются *бивалентом*, который состоит из четырех хроматид. Соединение хромосом обеспечивает очень важный процесс обмена участками хроматид между гомологичными хромосомами, называемый *кроссинговером*. Кроссинговер делает возможным образование новых комбинаций отцовских и материнских генов в половых клетках. Гомологичные хромосомы после кроссинговера не расходятся, так как сестринские хроматиды обеих хромосом остаются прочно связанными вплоть до анафазы.

Стадия *пахитены* наступает к концу конъюгации и характеризуется гаплоидным числом утолщенных и укороченных *бивалентов*. На стадии пахитены можно видеть ядрышки, прикрепленные к определенным участкам хромосом в области вторичных перетяжек. Постепенно в каждом биваленте появляется продольная щель, и на стадии *диплотены* гомологичные хромосомы почти расходятся друг от друга. Теперь видно, что каждая хромосома состоит из двух хроматид, но они остаются

сцепленными в некоторых участках, которые называются *хиазмами* (от греч. *chiasma* — перекрест). Каждый бивалент обычно содержит две или три хиазмы, хотя длинные хромосомы могут иметь их больше, чем короткие.

Максимальное утолщение и укорочение хромосом путем спирализации регистрируется во время *диакинеза*. В этот период хиазмы начинают смещаться к концам хроматид и постепенно исчезать. Биваленты перемещаются в экваториальную плоскость. К моменту завершения диакинеза ядерная мембрана и ядрышки растворяются. Окончательное формирование веретена деления завершает профазу I.

Во время *метафазы I* хромосомы (биваленты) располагаются в экваториальной области, образуя метафазную пластинку. Нити веретена деления, каждая из которых направлена только к одному полюсу, прикрепляются к центромерам каждого бивалента. Гомологичные хромосомы отделяются друг от друга и растягиваются к разным полюсам, но на концах хроматид еще сохраняются хиазмы. Отличие анафазы мейоза от анафазы митоза заключается в том, что в редуцированный гаплоидный набор попадает по одной гомологичной хромосоме из каждого бивалента.

Анафаза I характеризуется окончательным разделением гомологичных хромосом. Нити веретена тянут центромеры, каждая из которых связана с двумя хроматидами, к противоположным полюсам веретена клетки, увлекая за собой по паре хроматид. В результате хромосомы разделяются на два гаплоидных набора, попадающих в дочерние клетки.

После завершения перемещения гомологичных центромер и связанных с ними хроматид к противоположным полюсам начинается *телофаза I*, что означает завершение первого деления мейоза. Она очень короткая. Число хромосом в одном наборе стало вдвое меньше, но находящиеся на каждом полюсе хромосомы состоят из двух хроматид. Вследствие кроссинговера при образовании хиазм эти хроматиды генетически не идентичны. В этот период образуются ядерные оболочки вокруг вновь сформировавшихся наборов хромосом, и клетка делится на две части. Образуются две новые клетки.

Между двумя делениями мейоза может быть короткая *интерфаза*, или стадия *интеркинеза*. Иногда ее нет совсем. Главная особенность этой интерфазы состоит в том, что она не сопровождается удвоением хромосом и синтеза ДНК.

За интеркинезом наступает второе деление мейоза (*мейоз II*) — *эквиационное*. Эквационное деление состоит из таких же фаз, как и митоз. Они включают разделение хроматид в обеих дочерних клетках, получившихся в результате первого деления мейоза. Второе деление мейоза отличается от митоза в основном двумя особенностями: 1) в метафазе II мейоза сестринские хроматиды часто сильно обособляются друг от друга; 2) число хромосом гаплоидное.

К началу второго деления мейоза хромосомы уже удвоены, состоят из двух хроматид, соединенных в области центромеры. При этом каждая клетка содержит гаплоидный набор хромосомом.

В *профазе II* хромосомы спирализуются, исчезает ядерная оболочка и ядрышко и формируется ахроматиновое веретено деления. Во время *метафазы II* хромосомы прикрепляются к нитям веретена деления в области центромеры.

В *анафазе II* после продольного деления центромеры одна хроматида идет к одному полюсу, а другая — к другому, превращаясь таким образом в хромосомы.

В *телофазе II* образуются четыре гаплоидных ядра. В клетке происходит цитокинез, который завершается образованием четырех клеток из двух предшествующих. Каждая из вновь образовавшихся клеток содержит гаплоидный набор хромосомом, структура которых состоит только из одной хроматиды.

Биологическое значение мейоза:

1) Половое размножение.

У организмов, размножающихся половым путем, в результате мейоза образуются четыре дочерние клетки, каждая из которых содержит половинное число хромосомом по сравнению с родительской клеткой. Таким образом этот процесс обеспечивает постоянство числа хромосомом в ряду поколений размножающихся половым путем организмов.

2) Генетическая изменчивость.

Мейоз создает также возможности для возникновения в клетках новых генных комбинаций. Это ведет к изменениям в генотипе и фенотипе потомства, получаемого в результате слияния гамет. Механизмы мейоза, участвующие в создании этой изменчивости, следующие:

- уменьшение числа хромосом от диплоидного до гаплоидного сопровождается расхождением (разделением аллелей, так что каждая гамета несет только один аллель по данному локусу (месту);
- расположение бивалентов в экваториальной пластинке веретена в метафазе I и хромосом в метафазе II определяется случайным образом. Последующее их разделение в анафазах I и II соответственно создает новые комбинации аллелей в гаметах. Этот процесс называется *независимым распределением* и лежит в основе второго закона Менделя;
- в результате образования хиазм между гомологичными хромосомами в профазе I часто происходит кроссинговер, ведущий к возникновению новых комбинаций аллелей в хромосомах половых клеток. При этом распадаются существовавшие ранее группы сцепления и возникают новые.

В процессе мейоза I в формирующихся клетках оказываются с равной вероятностью отцовские и материнские хромосомы от предков организма, в котором происходит мейоз. Вероятность того, что в одной половой клетке человека окажутся только материнские или отцовские хромосомы, равна $(\frac{1}{2})^{23}$, т. е. менее одной четырехмиллионной. Таким образом, происходит перемешивание в потомстве генетической информации, полученной от предков. Процесс мейоза может нарушаться под влиянием различных внешних неблагоприятных факторов.

Патология мейоза обычно приводит к сбою в процессе распределения хромосом в гаметах.

Сбалансированные изменения хромосом в кариотипе не нарушают состояние здоровья у человека.

2.7. Развитие сперматозоидов и яйцеклеток у человека

Клетки зачаточного эпителия в мужских и женских половых железах (гонадах) претерпевают ряд последовательных митотических и мейотических делений, называемых *гамето-генезом*, в результате чего образуются зрелые мужские гаметы (сперматогенез) и женские гаметы (оогенез). В обоих случаях процесс делится на три фазы — фазу размножения, фазу роста и фазу созревания (рис. 2.8).

Фаза размножения включает многократные митотические деления, приводящие к образованию множества сперматогоний. Каждая из них проходит период роста в порядке подго-

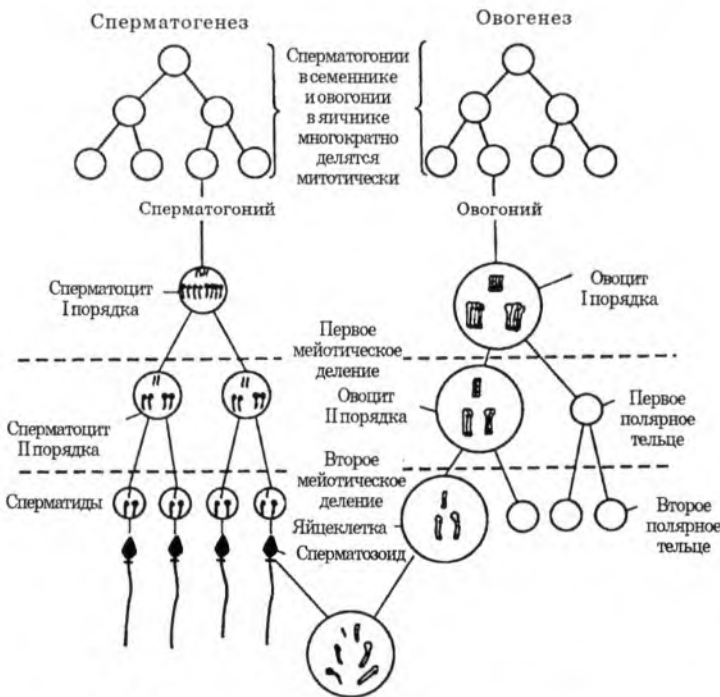


Рис. 2.8. Схемы основных этапов сперматогенеза и овогенеза

товки к первому делению мейоза и последующему цитогенезу. Затем начинается фаза созревания, во время которой происходят первое и второе деления мейоза с последующей дифференцировкой гаплоидных клеток и формированием зрелых гамет.

Первичные половые клетки выделяются из желточного мешка на 27-й день развития эмбриона и мигрируют к месту, где будут образовываться половые органы. На 46-й день внутриутробного развития гонады начинают дифференцироваться и становятся либо яичниками, либо семенниками.

В этот период в мужских гонадах первичные половые клетки становятся *сперматогониями*, которые непрерывно делятся путем митоза вплоть до периода половой зрелости. Примерно в 15–16 лет сперматогонии начинают вступать в мейоз. Сперматозоиды (спермии) образуются в результате ряда последовательных делений, называемых в совокупности *сперматогенезом*, за которыми следует сложный процесс дифференцировки — спермиогенез. Процесс образования спермий занимает примерно 70 дней.

Перед делением они увеличиваются в размерах, превращаясь в *сперматоциты I порядка*, содержащие 46 удвоенных хромосом. Сперматоциты I порядка вступают в первое деление мейоза, которое заканчивается образованием *сперматоцитов II порядка*. Сперматоциты II порядка содержат по 23 хромосомы, состоящие из двух хроматид. После второго деления мейоза из сперматоцитов II порядка образуются *сперматиды*, содержащие по 23 хромосомы. В сперматиде каждая хромосома уже имеет только одну хроматиду. Сперматиды в дальнейшем приобретают некоторые структурные особенности: изменяется состояние клеточной оболочки, появляются шейка и хвост, которые будут обеспечивать движение клетки. Полностью сформировавшаяся мужская половая клетка получила название *сперматозоид*.

Таким образом, в результате сперматогенеза из одной диплоидной сперматогонии формируются четыре равноценных гаплоидных сперматозоида. Деление сперматогониев и образование сперматозоидов продолжается вплоть до затухания

деятельности гонад в старости. За весь период половой зрелости мужской организм продуцирует не менее 500 млрд гамет.

В отличие от образования спермиев, которое начинается у мужчин только при половом созревании, образование яйцеклеток у женщин начинается еще до их рождения и завершается для каждой данной яйцеклетки только после ее оплодотворения.

У мужчин образование и выделение гамет — процесс непрерывный, начинающийся с наступлением половой зрелости и продолжающийся в течение всей жизни. У женщин же это циклический процесс, повторяющийся примерно через каждые 28 дней и связанный с изменениями в строении и функциях всей репродуктивной системы. Процесс этот называется *менструальным циклом*, и его можно разделить на четыре стадии. В событиях, происходящих во время менструального цикла, участвуют яичники (овариальный цикл) и матка (маточный цикл). Менструальный цикл регулируется гормонами яичников, секреция которых, в свою очередь, регулируется гипофизарными гонадотропинами.

У взрослой женщины овариальный цикл начинается с развития нескольких первичных фолликулов (содержащих ооциты I порядка) под действием фолликулостимулирующего гормона, выделяемого передней долей гипофиза. Процесс созревания женских половых клеток (оогенез) имеет свои особенности. После первичной половой дифференцировки в женском организме образуются *оогонии*, которые претерпевают несколько митотических делений. Начиная со второго месяца внутриутробного развития женского плода ряд *оогоний* вступает в первое деление мейоза, превращаясь в *ооциты I порядка*. Их деление останавливается на стадии профаза, сразу после диплотены. На этой стадии мейоз в женских гонадах прекращается на 7-м месяце внутриутробного развития плода вплоть до периода полового созревания. Плод женского пола непосредственно перед рождением содержит около 2 млн оогоний, но лишь примерно 450 из них достигают стадии ооцитов II порядка и выходят из яичника (*овуляция*).

Из этих фолликулов только один продолжает расти, тогда как остальные оогонии после рождения девочки разрушаются в результате дегенеративного процесса (*атрезия* фолликулов).

В периоде половой зрелости каждый месяц один ооцит I порядка заканчивает первое деление мейоза, после которого образуются две разные клетки: большая, содержащая почти всю цитоплазму от ооцита I порядка, — *ооцит II порядка* и маленькая, фактически включающая только ядро с 23 хромосомами, — *первое полярное тельце*.

Второе деление мейоза доходит до стадии метафазы, но не продолжается дальше до тех пор, пока ооцит не сольется со сперматозоидом. При оплодотворении ооцит II порядка совершает второе деление мейоза, образуя крупную клетку — *яйцо*, а также *второе полярное тельце*. Все полярные тельца представляют собой мелкие клетки. Они не играют никакой роли в оогенезе и в конечном счете разрушаются. В оогенезе *мейоз II* заканчивается в момент *оплодотворения*, т. е. проникновения сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.

После оплодотворения в течение нескольких часов не происходит слияния женского и мужского гаплоидных наборов хромосом, хотя они сразу окружаются общей ядерной мембраной. Этот период является очень чувствительным ко всем внешним неблагоприятным воздействиям.

После слияния женского и мужского наборов хромосом образуется клетка, называемая *зиготой*. Зигота начинает делиться путем обычного митоза, образуется *бластоциста*, которая через 8 дней после овуляции погружается в стенку матки. Наружные клетки бластоцисты образуют трофобласт. Таким образом формируется новый организм.

Контрольные вопросы и задания

1. Каковы функции и химическая организация клетки?
2. Назовите органеллы клетки.
3. Дайте характеристику основным органоидам клетки.
4. Дайте определение митоза.
5. Назовите фазы митоза.

6. В чем состоит генетическое значение митоза?
7. Дайте определение мейоза. Назовите основные стадии мейоза.
8. В чем заключается биологическая роль митоза и мейоза?
9. В чем заключается биологическое значение мейоза?
10. Какова функция хромосом?
11. Опишите морфологическое строение хромосом и назовите их типы.
12. Охарактеризуйте молекулярную структуру хромосом.
13. Какие классификации хромосом существуют?
14. Дайте определение кариотипа.

Глава 3

БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

3.1. Химическое строение и генетическая роль нуклеиновых кислот

Как только были открыты законы наследственности, стало очевидно, что гены имеют четкую химическую природу. Из законов наследственности вытекало, что, с одной стороны, передача этих химических элементов из поколения в поколение осуществляется с высокой точностью, а с другой — наследственные структуры обязательно удваиваются при размножении клеток.

В начале XX в. при обсуждении материальных носителей наследственности в первую очередь к ним относили белки. В 1927 г. выдающийся русский биолог Н.К. Кольцов сформулировал принцип редупликации наследственных структур. Однако сложность белковой молекулы, которую ученый рассматривал в качестве носителя наследственной информации, не позволила ему четко довести свою гипотезу до окончательного решения. Лишь после открытия в 1953 г. физико-химической структуры ДНК Дж. Уотсоном и Ф. Криком стало окончательно ясно, что передача наследственной информации осуществляется с помощью ДНК.

Генетические исследования строения хромосом позволили выяснить: как обеспечивается в клетках сохранение и передача наследственной информации и как реализуется наследственная информация. Явление наследования признаков основано на передаче из поколения в поколение наследственной информации.

Носителями наследственной информации являются полимерные химические вещества — *нуклеиновые кислоты (ДНК)*. Именно они содержат в себе сумму сведений, необходимых для существования организма в определенных условиях внешней среды и передачи признаков биологического вида от родительских особей к потомкам. Нуклеиновые кислоты, как и белки, необходимы для жизни. Они представляют собой генетический материал всех живых организмов вплоть до самых простых вирусов.

В 1928 г. бактериолог Ф. Гриффит при изучении пневмококков доказал, что носителем наследственной информации вирусов и бактериофагов являются нуклеиновые кислоты.

Участие в передаче наследственных особенностей было установлено и для другой нуклеиновой кислоты — РНК (рибонуклеиновой кислоты).

Нуклеиновая кислота представляет собой макромолекулу, построенную из мономерных единиц, называемых *нуклеотидами*. Выяснение структуры и функции нуклеиновых кислот позволило понять, каким образом живые клетки, а значит, и организмы точно воспроизводят себя и как осуществляется хранение и кодирование генетической информации, необходимой для регуляции всех жизненных процессов. Поскольку нуклеиновые кислоты состоят из многократно повторяющихся мономерных звеньев — нуклеотидов, их называют также *полинуклеотидами*.

Молекула нуклеотида состоит из трех частей:

- 1) азотистого основания;
- 2) пятиуглеродного сахара;
- 3) остатка фосфорной кислоты.

Нуклеиновые кислоты — это очень длинные молекулы, которые могут содержать до нескольких миллиардов нуклеотидов. Состав нуклеиновых кислот различается не только у разных организмов, но и в разных молекулах одной клетки.

Азотистые основания в структуре нуклеотида представляют собой производные одного из двух классов соединений — пуринового или пиримидинового ряда. В нуклеиновых кислотах присутствуют два пуриновых производных — *аденин (А)*

и гуанин (Г) и три пиримидиновых — цитозин (Ц), тимин (Т), урацил (У). В состав ДНК входят аденин, гуанин, цитозин и тимин. РНК тоже имеет четыре типа оснований, из которых три (аденин, гуанин и цитозин) такие же, как в ДНК, а тимин заменен здесь другим пиримидином — урацилом. Работы биохимика Эрвина Чаргаффа выявили одну замечательную особенность — какой бы длины ни была молекула ДНК и к какому бы организму она ни относилась, в ней всегда молярное содержание аденина равно содержанию тимина, а гуанина — цитозину. Это равенство получило название «правило Чаргаффа». Таким образом, в любой молекуле ДНК количество пуриновых соединений соответствует количеству пиримидиновых: $A = T$ и $G = C$. Меняется только количественное соотношение этих пар.

Сахар, входящий в состав нуклеотида, содержит пять углеродных атомов, т. е. представляет собой пентозу. В зависимости от вида пентозы, присутствующей в нуклеотиде, различают два типа нуклеиновых кислот — дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), содержащую дезоксирибозу, и рибонуклеиновую кислоту (РНК), которая содержит рибозу.

В обоих типах нуклеиновых кислот содержатся основания четырех разных видов: два из них относятся к классу пуринов и два — к классу пиримидинов. Азот, содержащийся в кольцах, придает молекулам основные свойства. Пурины — это аденин (А) и гуанин (Г), а пиримидины — цитозин (Ц) и тимин (Т) или урацил (У). Нуклеиновые кислоты — это очень длинные молекулы, которые могут содержать до нескольких миллиардов нуклеотидов.

Фосфорная кислота. Нуклеиновые кислоты являются кислотами потому, что в их молекулу входит остаток фосфорной кислоты.

В нуклеотидах к молекуле дезоксирибозы (или рибозы) с одной стороны присоединено азотистое основание, а с другой — остаток фосфорной кислоты. Нуклеотиды соединяются между собой в длинные цепи. Остов такой цепи образуют регулярно чередующиеся остатки сахара и фосфорной кислоты, а боковые группы этой цепи — четыре типа нерегулярно

чередующихся азотистых оснований. Именно такая специфичность строения полимерных молекул нуклеиновых кислот определяет возможность хранения в них обширной и сложной генетической информации (рис. 3.1).

Согласно предложенной Дж. Уотсоном и Ф. Криком модели, молекула ДНК представляет собой две параллельные неразветвленные полинуклеотидные цепи, закрученные вокруг общей оси в двойную спираль (рис. 3.2).

Цепи антипараллельны, направлены в противоположные стороны, так что 3-й конец одной цепи располагается напротив 5-го конца другой. Двойная спираль ДНК правосторонняя, с диаметром 20 нм и шагом около 3,4 нм, каждый виток которой включает 10 пар нуклеотидов (рис. 3.3). Такое строение молекулы ДНК обеспечивает ее уникальную способность к самовоспроизведению (репликации), самовосстановлению (репарации), хранению и реализации наследственной информации.

Каждая цепь состоит из сахарофосфатного остова, который оказывается снаружи, вдоль которого внутри, перпендикулярно длинной оси спирали располагаются азотистые ос-

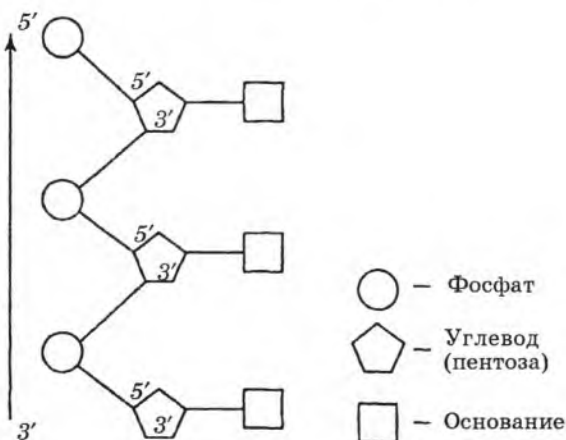


Рис. 3.1. Образование полинуклеотида

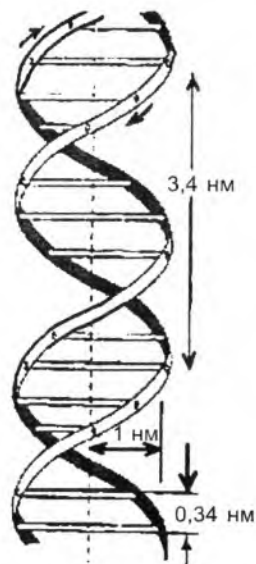


Рис. 3.2. Модель вторичной структуры ДНК Уотсона — Крика

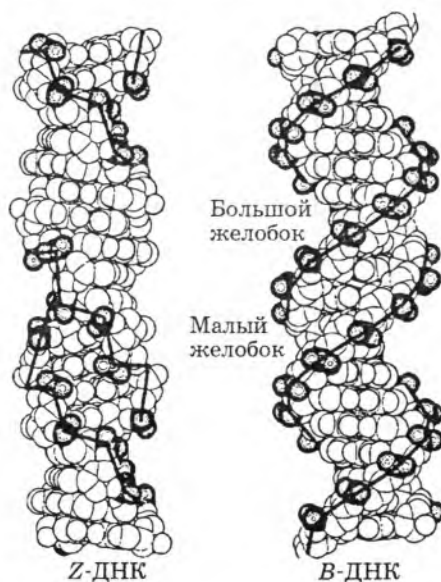


Рис. 3.3. Пространственные модели Z-формы и B-формы ДНК

нования, между двумя полинуклеотидными нитями. Находящиеся друг против друга основания двух противоположных цепей двойной спирали связаны между собой водородными связями.

Сахарофосфатные остовы двух цепей двойной спирали хорошо видны на пространственной структуре ДНК (рис. 3.3).

Водородные связи возникают между пуриновым основанием одной цепи и пиримидиновым основанием другой цепи. В силу правила спаривания оснований последовательность в одной цепи определяет собой последовательность нуклеотидов в другой цепи. Поэтому мы говорим, что две цепи двойной спирали *комплементарны* (от лат. *complementum* — дополнение) друг к другу. Образование водородных связей между комплементарными парами оснований (А с Т и Г с Ц) обусловлено их пространственным соответствием. Пиримидиновое

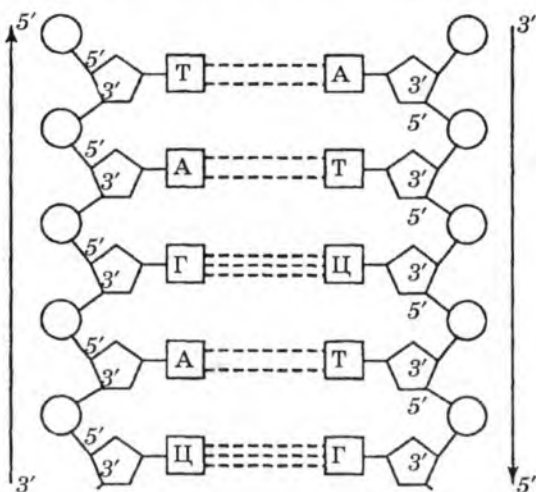


Рис. 3.4. Схематическое изображение первичной структуры фрагмента двухцепочечной молекулы ДНК:

А — аденин; Г — гуанин; Т — тимин; Ц — цитозин

основание комплементарно пуриновому основанию. Вследствие такой комплементарности азотистых оснований порядок чередования нуклеотидов в обеих нитях ДНК оказывается взаимообусловленным. Комплементарность двух нитей молекулы ДНК приводит к тому, что число пуринов в нем равно числу пиримидинов [$A = T$; $G = C$ или $(A + G) / (T + C) = 1$].

Именно комплементарностью определяется точное воспроизведение последовательности оснований при копировании (*репликации*) молекул ДНК (рис. 3.5).

Размеры ДНК могут меняться в гигантских пределах — от нескольких нуклеотидов до миллиардов пар оснований. Единицами измерения длины молекулы являются: пары оснований (по), тысячи пар оснований — килобазы (кб), миллионы пар оснований — мегабазы (мб).

Молекулы ДНК бывают либо линейными, либо замкнутыми в кольцо. У человека большая часть ДНК (3,3 млрд пар оснований в гаплоидном наборе) присутствует в ядрах клеток

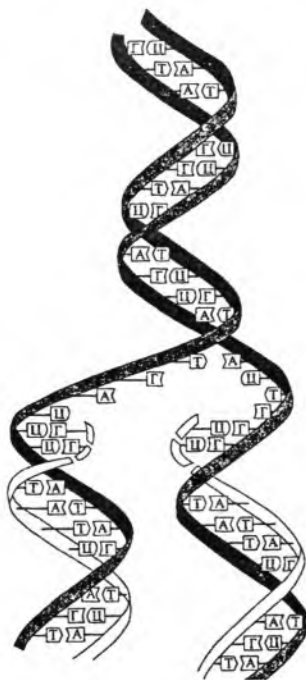


Рис. 3.5. Принцип полуконсервативной репликации ДНК

(они диплоидны) в виде 46 плотно упакованных, суперскрученных нитей (хромосом). Сравнительно небольшая часть ДНК, около 5%, локализована в митохондриях — органеллах цитоплазмы, обеспечивающих процессы дыхания и энергетического обмена клеток эукариот.

В ядре клетки они вместе с белками образуют хромосомы. В хромосомах двойная спираль ДНК, в свою очередь, накручена на белки — *гистоны*. Эти структуры еще несколько раз укладываются в спираль. ДНК митохондрий представлена в виде кольцевых молекул, не связанных с гистонами, и кодирует ограниченное количество информации.

Репликация ДНК — это процесс, в результате которого молекула ДНК удваивается и образуются две ее копии (рис. 3.6).

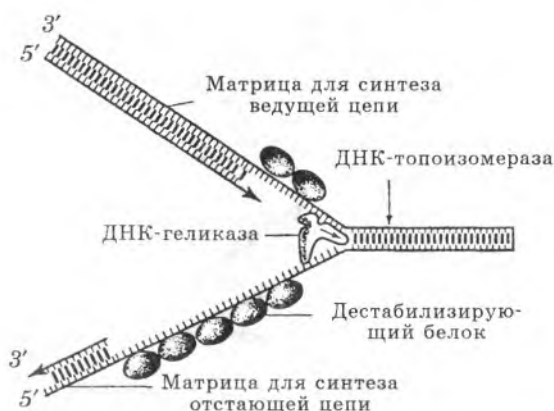


Рис. 3.6. Схема образования репликационной вилки ДНК

Репликация контролируется целым рядом ферментов. Она начинается с разрыва водородных связей в некоторых участках ДНК. Образуются так называемые «репликационные вздутия», которые постепенно расширяются в обе стороны от одной точки инициации (начала).

По мере продвижения вдоль молекулы эти вздутия сливаются, спираль молекулы ДНК раскручивается. Образовавшиеся отдельные полинуклеотидные нити служат матрицей для образования новых цепей. При участии фермента ДНК-полимеразы из имеющихся в среде отдельных нуклеотидов начинают строиться новые, комплементарные исходным нитям цепочки. Они соединяются водородными связями с нуклеотидами первоначальной ДНК таким образом, что аденин всегда оказывается напротив тимина, а гуанин — цитозина. В результате воспроизводится точная последовательность пар нуклеотидов исходной ДНК (рис. 3.7).

Репликация совершается одновременно, на обеих полинуклеотидных цепочках первоначальной молекулы, но с разной скоростью. Формирование одной цепи (лидирующей) идет непрерывно и быстро. Другая, отстающая, цепь образуется первоначально отдельными короткими фрагментами (фрагменты Оказаки). В последующем эти фрагменты соединяются

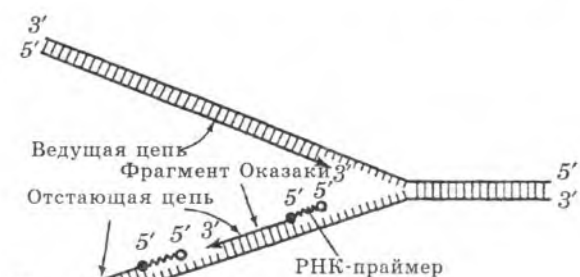


Рис. 3.7. Синтез ведущей и отстающей цепей ДНК в области репликационной вилки

между собой ферментом ДНК-лигазой. После окончания репликации из одной родительской ДНК образуются две дочерние, которые являются точными копиями исходной молекулы и представляют собой двойные спирали.

Основное значение процесса репликации заключается в обеспечении передачи вновь образовавшимся молекулам ДНК наследственной информации, которая определяется последовательностью нуклеотидов. Репликация происходит в S-периоде митотического цикла клетки. В молекулах, сформировавшихся после репликации, копируется структура исходной ДНК. При этом хромосомы оказываются состоящими из двух хроматид. В процессе деления каждая из вновь образовавшихся клеток получает по одной хроматиде от каждой хромосомы, т. е. по копии исходной ДНК. В результате наследственная информация в виде последовательности нуклеотидов передается от материнской клетки к дочерним.

РНК содержится во всех живых клетках в виде одноцепочечных молекул. Она отличается от ДНК тем, что содержит в качестве пентозы рибозу (вместо дезоксирибозы), а в качестве одного из пиримидиновых оснований урацил (вместо тимина). Анализ РНК, содержащейся в клетках, показал, что существует три типа РНК, участвующих в синтезе белковых молекул: РНК-транскрипты — матричные мРНК или информационные мРНК, транспортные РНК (тРНК) и рибосомальные

РНК (рРНК). Все эти типы РНК синтезируются непосредственно на ДНК, которая служит матрицей для этого процесса. Количество РНК в каждой клетке находится в прямой зависимости от количества вырабатываемого этой клеткой белка (рис. 3.8).

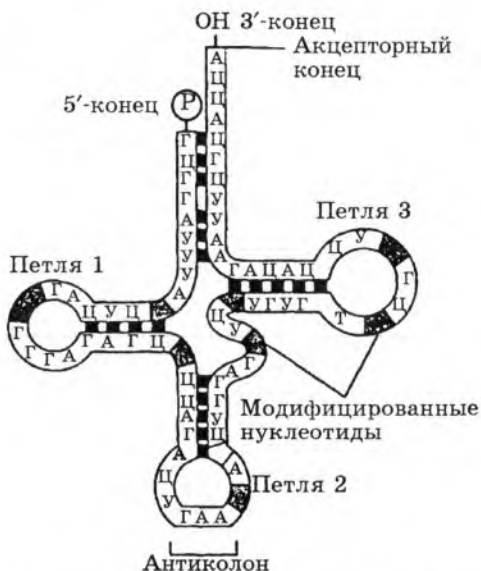


Рис. 3.8. Структура фенилаланиновой тРНК дрожжей

Размеры молекул РНК очень различны, но в общем они меньше молекул ДНК. К самым мелким относятся тРНК, молекулярная масса молекулы около 25 000, состоят они из 75 нуклеотидов.

3.2. Генетическое определение первичной структуры белков

В настоящее время хорошо известно, что именно ДНК несет в себе информацию об особенностях строения и функционирования живого организма. Единственные молекулы,

которые синтезируются под прямым контролем генетического материала клетки и выполняют главную роль в функционировании любого живого организма, — это белки. Структура и свойства этих сложных молекул обеспечивают многообразие живой материи.

Структура РНК в отличие от ДНК во всех живых организмах, по большей части, бывает в виде одноцепочечных молекул.

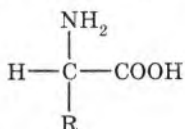
Белки могут быть структурными (кератин, коллаген) или играть функциональную роль (инсулин, фибриноген и, главное, ферменты, ответственные за регуляцию клеточного метаболизма). Именно набор содержащихся в данной клетке ферментов определяет, к какому типу клеток она будет относиться. «Инструкции», необходимые для синтеза этих ферментов и всех других белков, заключены в ДНК, которая почти вся находится в ядре, однако, как было доказано в начале 50-х гг., синтез белка фактически происходит в цитоплазме и в нем участвуют рибосомы. Стало ясно, что должен существовать какой-то механизм, переносящий генетическую информацию из ядра в цитоплазму. В 1961 г. два французских биохимика Ф. Жакоб и Ж. Моно, исходя из теоретических соображений, открыли существование особой формы РНК, выполняющей в синтезе белка роль посредника. Впоследствии этот посредник получил название мРНК.

Белки — это сложные органические соединения, состоящие из углерода, водорода, кислорода и азота. В некоторых белках содержится еще и сера. Молекулы белков — цепи, построенные из аминокислот, являются большими полимерными соединениями. При этом структура белковой молекулы, состав ее аминокислот определяются последовательностью нуклеотидов в соответствующем участке молекулы ДНК.

Обычными компонентами белка можно считать лишь 20 различных аминокислот. Аминокислоты — это бесцветные кристаллические твердые вещества, растворимые в воде. В отличие от растений животные не могут синтезировать все необходимые для себя белки, поэтому они должны их получать готовыми с пищей. Такие аминокислоты называются **незаменимыми**. Они являются важным компонентом пищи животных

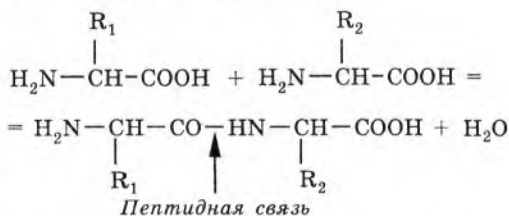
и могут превращаться в животном организме как в жиры, так и в углеводы. Благодаря наличию большого разнообразия белков в организме выполняется множество различных функций.

Все аминокислоты, кроме пролина, имеют одинаковую структуру, включающую аминогруппу ($-\text{NH}_2$), присоединенную к углероду, и карбоксильную группу ($-\text{COOH}$). К этому атому присоединяется боковая группа — радикал, который имеет специфические свойства для каждой аминокислоты:



Существуют основные аминокислоты, имеющие несколько аминогрупп, и кислые аминокислоты — с более одной карбоксильной группой и R-группой.

Аминокислоты могут образовывать химические связи с различными группами за счет выделения молекулы воды при взаимодействии аминогруппы одной аминокислоты с карбоксильной группой другой аминокислоты. Такая связь называется *пептидной*. Соединение из двух, трех, четырех аминокислот называется ди-, три-, тетрапептид, если соединяется много аминокислот, то образуется полипептид:



Полипептиды могут включать от ста до нескольких тысяч аминокислот. Белковая молекула может состоять из одной или нескольких полипептидных цепей. Белки различаются по количеству и составу аминокислот. Выделяют несколько видов организации белковых молекул.

Сложность строения белковых молекул и разнообразие их функций затрудняют создание единой классификации белков.

Каждый белок имеет свою особую геометрическую форму, или *конформацию*. Структура белков рассматривается обычно в четырех разных уровнях — первичная, вторичная, третичная и четвертичная.

Первичная структура белка представляет число и последовательное расположение аминокислот, соединенных друг с другом пептидными связями в полипептидной цепи. В организме человека свыше 10 000 различных белков, и все они построены из одних и тех же 20 аминокислот. Аминокислотная последовательность белка определяет его биологическую функцию.

Для всякого белка формирование водородных связей между отдельными аминокислотными остатками приводит к образованию спирали — *вторичной структуры* белка. Это так называемая α -спираль, сформированная множеством водородных связей, организованных между находящимися поблизости друг от друга СО- и NH-группами. Такую конформацию имеет белок кератин, который является структурным белком волос, ногтей и др.

У большинства белков в полипептидной цепи аминокислоты с большими радикалами свернуты относительно друг друга в компактную глобулу. Подобный способ свертывания спирали в глобулу называется *третичной структурой* белка.

Многие белки с особо сложным строением состоят из нескольких полипептидных цепей, удерживаемых в молекуле за счет гидрофильных взаимодействий, а также при помощи водородных и ионных связей. Такой способ совместной упаковки и укладки полипептидных цепей называется *четвертичной структурой* белка. Такая структура имеется у гемоглобина.

Форма белка, определяющая его свойства, зависит от состава аминокислот.

3.3. Функции нуклеиновых кислот

Нуклеиновые кислоты выполняют важнейшие биологические функции в организме. В ДНК хранится наследственная информация о свойствах клеток и всего организма, различные

виды РНК принимают участие в реализации наследственной информации через синтез белка.

Принцип реализации наследственной информации — от ДНК через РНК к белку *экспрессинг* (рис. 3.9):

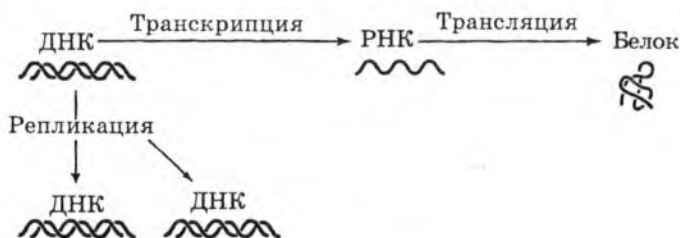


Рис. 3.9. Основные направления внутриклеточного переноса генетической информации (центральная догма молекулярной биологии)

Расшифровка генетической информации, заключенной в молекуле ДНК, осуществляется в соответствии с центральной молекулярно-генетической догмой.

3.4. Сохранение информации от поколения к поколению

При размножении любых форм жизни происходит увеличение числа молекул ДНК. Из одной клетки, образовавшейся в результате слияния гамет, получаются тысячи, миллионы клеток тела. Каждая исходная молекула ДНК дает начало огромному числу новых молекул ДНК с сохранением в неизменном виде всех особенностей, присущих ДНК. Это происходит в процессе репликации, при которой информация, закодированная в последовательности оснований молекулы родительской ДНК, передается с максимальной точностью дочерней ДНК (рис. 3.10).

Репликация ДНК — единственно возможный способ увеличения числа молекул ДНК, который подсказывает сама

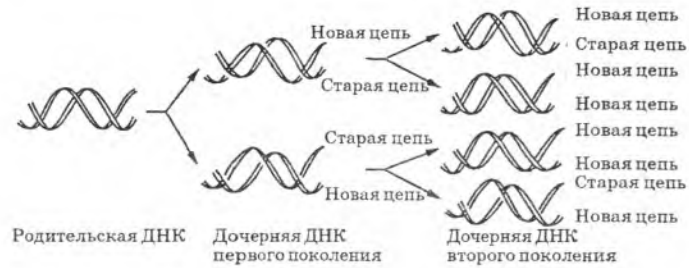


Рис. 3.10. Репликация ДНК

структура этих молекул. С помощью фермента ДНК-полимеразы разрываются слабые водородные связи между двумя цепями ДНК, образуются одноцепочечные цепи, которые могут раскручиваться и разделяться, после чего каждая из них служит матрицей для синтеза комплементарной (дочерней) нити — две двухцепочечные молекулы ДНК.

Таким образом, из каждой исходной молекулы ДНК получаются две копии с идентичной структурой. Уникальная структура каждой белковой молекулы, ее аминокислотный состав определяются особым процессом *синтеза белка*, в результате которого реализуется информация о последовательности аминокислот, записанная в ДНК.

Синтез новых нитей ДНК протекает всегда в направлении от 5' атома углерода сахара к 3' атому. Репликация имеет *полу-консервативный* характер — в каждой вновь образуемой молекуле ДНК одна нить происходит от родительской молекулы, а вторая синтезируется заново. Как известно, в состав ДНК входит последовательность из 4 нуклеотидов, белковые молекулы включают 20 аминокислот. Наследственная информация, закодированная с помощью нуклеотидов, переносится в первичную структуру — полипептидную цепь.

Процесс репликации нуклеиновых кислот целиком зависит от работы ряда ферментов. Установлено, что в этом процессе участвуют минимум четыре группы ферментов: ДНК-полимеразы, РНК-полимеразы, эндонуклеазы и ДНК-лигазы:

1. Впервые *ДНК-полимераза* была получена в очищенном виде А. Корнбергом из *E. coli* в 1958 г. В клетках содержатся три различные формы ДНК-полимераз, все они обладают синтезирующей активностью и способны удлинять цепи ДНК в направлении 5'–3', последовательно прибавляя по одному нуклеотиду к 3'-ОН-концу цепи. Репликацию ДНК осуществляет ДНК-полимераза, а репарацию (исправление) поврежденных участков ДНК осуществляют ДНК-полимеразы I, II.
2. *РНК-полимераза* — фермент, осуществляющий транскрипцию РНК.
3. *Эндонуклеазы* — ферменты, разрезающие двухнитевую молекулу ДНК в местах, соответствующих последовательностям из 4–12 нуклеотидов.
4. *ДНК-лигазы* — ферменты, катализирующие образование фосфодиэфирной связи между 3'- и 5'-концами фрагментов ДНК.

Репликация ДНК начинается с разрыва в одной из двух цепей ДНК под действием эндонуклеазы. Затем к этому месту присоединяется ДНК-полимераза и начинается непрерывный синтез нового олигонуклеотида на одной из двух родительских цепей в направлении 5'–3'. Из второй цепи родительской ДНК идет прерывистый синтез, сопровождающийся образованием фрагментов ДНК, также в направлении 5'–3' с последующим объединением фрагментов ДНК при участии ДНК-лигаз в единую полинуклеотидную молекулу.

Инициация биосинтеза дочерних цепей ДНК требует предварительного синтеза на материнской ДНК *затравочного олигонуклеотидного праймера* со свободной гидроксильной группой. Этот олигонуклеотид, содержащий около 50 нуклеотидных остатков, синтезируется комплементарно на матрице ДНК при участии РНК-полимеразы.

Таким образом, репликация ДНК обеспечивает высочайшую точность воспроизведения генетической информации в поколениях клеток и организмов в целом, т. е. реализует одну из основных функций нуклеиновых кислот (ДНК) — сохранение генетической информации.

Белки-ферменты выполняют очень важную роль в обмене веществ в организме. Они являются катализаторами химических реакций, обеспечивая их в условиях гомеостаза. Ферменты — это белковые молекулы, синтезируемые живыми клетками. В каждой клетке имеются сотни различных ферментов. С их помощью осуществляются многочисленные химические реакции в организме.

Но кроме этого белковые молекулы выполняют и другие задачи. Например, они являются структурной основой как клеток, так и органов. *Регуляторные белки* регулируют основные процессы в клетке и в организме в целом. *Сократительные белки* обеспечивают движение клеток и организма. *Транспортные белки* переносят различные химические вещества из одного органа в другой. *Защитные белки* обеспечивают устойчивость организма к различным воздействиям.

3.5. Гены и их структура

Согласно современным представлениям, ген — это участок молекулы геномной ДНК, состоящий из набора нуклеотидов, представляющий собой единицу функции, отличной от функций других генов, и способный изменяться путем мутирования.

Это наиболее точная его характеристика, позволяющая идентифицировать данный ген, в каком бы месте он ни находился. Изменение молекулярной структуры ДНК генов, т. е. изменение нуклеиновой кислоты, из которой они состоят, ведет к появлению новых форм генетической информации, новых молекулярных структур в материальной структуре наследственности. Такие изменения, как мутации, могут происходить в любых точках в пределах гена. Но в функциональном отношении ген представляет собой целостную единицу: всякое изменение нуклеотидов в гене или потеря его части либо полностью его инактивирует, либо изменяет его генетическую функцию.

Экзон-интронная организация гена. Гены человека представляют собой чередование смысловых участков, кодирующих

полипептидную цепь, которые называются *экзонами*, и некодирующих — *интронов* и *фланкирующих последовательностей*, расположенных до (с 5'-конца) и после (с 3'-конца) кодирующей части (рис. 3.11).



Рис. 3.11. Организация гена

Кодирующая часть большинства генов находится в пределах 1–3 тыс. пар оснований, что соответствует белковому продукту из 300–1 000 аминокислотных остатков. У большинства генов кодирующая часть поделена на несколько экзонов, между которыми расположены некодирующие участки (интроны).

Межгенные участки ДНК называются *спейсерами*. Спейсеры состоят из повторяющихся последовательностей ДНК различных типов и уникальных нетранскрибируемых последовательностей, не являющихся генами. Их функция неизвестна. Первоначально образовавшаяся путем транскрипции РНК содержит копии экзонов и интронов. Затем из этой РНК удаляются участки интронов, происходит *сплайсинг* — вырезание. Экзоны связываются между собой и возникает вторичный транскрипционный продукт — матричная РНК (мРНК), которая направляется в цитоплазму для соединения с рибосомами. Размеры мРНК иногда в несколько десятков раз меньше образовавшейся путем транскрипции первичной РНК.

Молекула ДНК может содержать множество генов. По современным оценкам, у человека имеется около 30–40 тыс. генов, каждый из которых выполняет специфическую функцию — кодирует определенный полипептид или молекулу РНК. Принято считать, что средний размер генов составляет около 30 000 пар оснований. Но величина конкретного гена может сильно отличаться от этого среднего показателя. Самый маленький из известных генов у человека содержит всего 21 пару оснований, а самый большой — 2 200 000 пар осно-

Выделяют три основные группы генов:

1. *РНК-кодирующие гены*, которые кодируют образование тРНК и рРНК, процессы сплайсинга и регуляторные РНК, влияющие на функции других генов.
2. *Геномные гены*, которые кодируют белки. Они, в свою очередь, подразделяются на:
 - а) гены, обеспечивающие жизнедеятельность клетки;
 - б) гены терминальной дифференцировки, определяющие специфические свойства клеток в определенных тканях, кодирующие белки. Эти гены характерны для зрелых, функционально активных клеток (например, гемоглобин в эритроцитах);
 - в) гены, обеспечивающие образование белков, способных регулировать работу других генов, соединяясь с их регуляторными областями.
3. *Митохондриальные гены*.

Все соматические клетки организма несут один и тот же набор генов, содержат одинаковое число хромосом, несущих одни и те же аллели.

Тем не менее клетки многоклеточного организма очень разнообразны по структуре и своим функциям. В одной и той же клетке скорость синтеза белковых молекул может варьироваться в зависимости от обстоятельств.

Данные о механизмах, регулирующих активность генов в клетке, были впервые получены в 1961 г. Ф. Жакобом и Ж. Моно. На основании своих наблюдений они предложили механизм, объясняющий индукцию и репрессию, — механизм «включения» и «выключения» генов.

Генетические инструкции, определяющие аминокислотную последовательность белков, заключены в структурных генах. Активность этих генов регулируется еще одним геном, который называют *геном-регулятором*, который препятствует переходу структурных генов в активное состояние. Ген-регулятор содержит генетическую информацию для синтеза *репрессора*, который препятствует активности структурных генов. Репрессор действует на структурные гены не прямо, а посред-

ством оказания влияния на участок, примыкающий к структурным генам, называемый *оператором*.

Репрессор представляет собой особый аллостерический белок, который либо связывается с оператором, подавляя его активность, либо не связывается. Рядом с оператором располагается *промотор*, действующий между ним и геном-регулятором, контролируя правильность взаимодействия фермента РНК-полимеразы с ДНК. Иногда промотор контролирует транскрипцию нескольких генов. Обычно промотор включает около 75 пар оснований.

Последовательность оснований в промоторе определяет, какая из цепей двойной спирали ДНК присоединит к себе РНК-полимеразу и какая из цепей двойной спирали ДНК будет служить матрицей для синтеза мРНК.

Работу генов регулируют еще и участки молекулы ДНК, которые могут существенно влиять на образование РНК. Так, на расстоянии примерно до 1 000 пар нуклеиновых оснований от начала гена обычно обнаруживаются последовательности, способные значительно ускорять процесс транскрипции, — *энхансеры*. Для некоторых генов идентифицированы участки ДНК, подавляющие транскрипцию, — *аттенуаторы*. Обычно они препятствуют движению РНК-полимеразы. Таким образом, сложная система регуляции действия генов обеспечивает точность, своевременность и эффективность процесса синтеза белка в клетке.

Ген как функциональная единица наследственности характеризуется определенными свойствами (Т.Р. Мутовин, 2001):

1. *Аллельность*. Известно, что один признак проявляется в нескольких различных формах, контролируемых тремя или более аллелями, из которых любые два могут находиться в соответствующих локусах гомологичных хромосом. В таких случаях говорят о множественных аллелях. Они контролируют какой-либо признак, но результаты их действия могут сильно различаться: синтезированные на матрицах разных аллелей белки обычно являются неодинаковыми по своей активности или

белок может совсем не формироваться на основе одного из этих генов.

2. *Специфичность*. Конкретный ген контролирует возникновение определенного признака или их группы. Часто один ген обеспечивает формирование сразу нескольких признаков (*плейотропное действие гена*). Например, ген синдрома Робертса определяет образование у ребенка тяжелых пороков конечностей, глаз, расщелин губы и нёба, черепно-мозговой грыжи, поликистоза почек.
3. *Дискретность*. Разные признаки определяются разными генами, расположенными на разных хромосомах. Некоторые признаки представлены ограниченным числом вариантов. В таких случаях различия между особями четко выражены, а промежуточные формы отсутствуют, например, группы крови у людей.
4. *Дозированность*. Ген определяет проявление признака в определенных пределах, в которых признак может изменяться под влиянием условий внешней среды.
5. *Стабильность*. Обычно ген наследуется в ряду поколений в неизменном виде.

Предположение о связи между генами и ферментами впервые высказал в 1908 г. английский врач А. Гэррод. Прошло почти 40 лет, прежде чем первые работы по молекулярной генетике подтвердили эту гипотезу и продемонстрировали ее значение.

В настоящее время твердо установлено, что гены контролируют происходящие в клетке процессы путем синтеза ферментов и других белков. Эти ферменты, в свою очередь, определяют синтез прочих веществ клетки. С течением времени, однако, определение было видоизменено. Работы по строению бактериофага T_4 , проведенные Бензером в 1955 г., привели к созданию концепции цистрона как единицы функции. *Цистрон* — это участок ДНК, несущий информацию, необходимую для синтеза одной полипептидной цепи; такая цепь может функционировать самостоятельно как биологически белковая молекула или становится частью крупной макромолекулы. В настоящее время концепцию «один ген — один

фермент» сменила концепция «один цистрон — один полипептид».

3.6. Реализация генетической информации

Выше рассмотрены репликация — механизм, обеспечивающий сохранение генетической информации, и ген — материальная единица наследственности. Существует и другой механизм, ответственный за проявление записанной в нуклеиновой кислоте генетической информации в специфичной структуре синтезируемых в клетках белков, определяющий все основные свойства организма и ответственность за реализацию генетической информации.

Реализация информации, содержащейся в ДНК, начинается с *этапа транскрипции* (рис. 3.13)

Транскрипция — «переписывание» — перенос генетической информации от ДНК к РНК. Это синтез одноцепочечной молекулы РНК на матрице ДНК. Этот процесс происходит благодаря комплементарности нуклеиновых оснований, за исключением того, что в молекуле РНК вместо тиминового нуклеотида встраивается урациловый, который также соответствует аденину.

Образование одноцепочечной РНК обеспечивают ферменты — РНК-полимеразы.

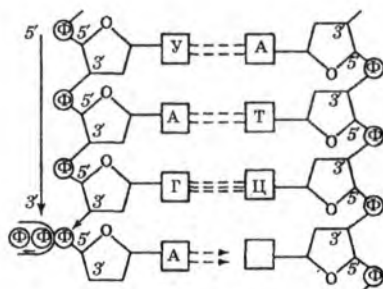


Рис. 3.13. Синтез молекулы РНК на матричной нити ДНК

Стрелкой показано направление, в котором идет рост цепи РНК.

Участок ДНК, по которому синтезируется РНК, называется *транскрипционной единицей*. В зоне синтеза происходит разрыв водородных связей между нитями ДНК. Образование РНК-транскрипта осуществляется путем связывания в цепь отдельных нуклеотидов, комплементарных нуклеотидам матричной ДНК. Транскрипция начинается с участка инициации и заканчивается на участке остановки — терминаторе. Нуклеотидные последовательности в этих участках ДНК распознаются специальными белками, которые контролируют работу РНК-полимераз. Обычно РНК образуется на матрице только одной из двух полинуклеотидных цепей ДНК. РНК-полимеразы контролируют транскрипцию участков ДНК, несущих информацию о имеющихся классах молекул РНК.

Соотношение различных классов РНК в клетке в %-ном отношении и выполняемые ими функции следующие:

- 1) Рибосомальные (рРНК) — 80%, образуют в комплексе с белками рибосому, сложную органеллу, в которой происходит синтез полипептидной цепи — первичной структуры белка (рис. 3.14).
- 2) Транспортные (тРНК) — 15%, переносят аминокислоты в рибосомы, специфичность такого переноса обеспечивается наличием 20 типов тРНК, соответствующих 20 аминокислотам. В тРНК нуклеотидная цепь имеет специфическую пространственную структуру, которая похожа на клеверный лист. Для всех молекул характерно наличие на «стебельке» «листа» определенной нуклеотидной последовательности, к которой присоединяется аминокислота. Противоположная этому концу часть тРНК образует петлю. Она содержит антикодон — три нуклеоти-

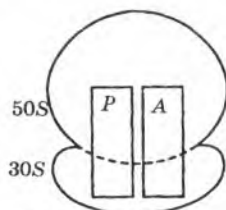


Рис. 3.14. Строение бактериальной рибосомы:
 P — пептидный участок;
 A — аминокислотный участок

да, строго специфичных для аминокислоты, которую приносит эта РНК. Аминокислота ковалентно связывается с тРНК при участии ферментов — аминоацил-тРНК-синтетаз.

- 3) РНК-транскрипты (матричные и информационные (мРНК и рРНК)) — около 5%, мРНК переносят информацию о структуре белка от ДНК к месту образования белка — рибосомам, где они становятся матрицей для синтеза полипептидной цепи.
- 4) Гетерогенная ядерная РНК (гяРНК) — около 1%, гяРНК участвуют в процессе сплайсинга (вырезания последовательностей, комплементарных интронам, из первичного РНК-транскрипта).

Сейчас известны еще предшественники мРНК и рРНК, пре-мРНК и пре-рРНК, а также низкомолекулярные РНК — нмРНК.

Второй этап реализации наследственной информации начинается после отсоединения молекул РНК от ДНК, называется *процессинг* — созревание, образование молекул мРНК, представляющих собой непрерывную последовательность нуклеотидов, комплементарную только экзонам — кодирующим участкам гена (рис. 3.15). В этот период из РНК вырезаются участки (сплайсинг), которые не несут информацию о структуре белка. РНК приобретает специальные окончания: к одному концу присоединяется метилированный остаток



Рис. 3.15. Процессинг мРНК β-глобинового гена человека

гуанозина (САР), с другой стороны образуется цепочка из остатков аденина.

В таком состоянии мРНК выходят из ядра в цитоплазму и соединяются с рибосомами, где происходит процесс трансляции — синтез полипептидной цепи по молекуле мРНК.

Третий этап — трансляция, или «перевод», — это перенос информации с последовательности оснований мРНК на аминокислотную последовательность. Основная роль принадлежит рибосомам — рибонуклеопротеиновым частицам диаметром 20–30 нм, в большом количестве присутствующим в цитоплазме клеток, при участии транспортных РНК. Рибосома образована двумя субъединицами — большой и малой, состоящими из рРНК и белков.

В цитоплазме клетки находится 20 различных аминокислот и соответствующие им тРНК. С помощью ферментов аминокислоты узнают соответствующие тРНК, присоединяются к ним, и тРНК переносят их к месту синтеза белка в рибосому. Все тРНК — это три функциональных участка в своей молекуле:

- а) участок узнавания фермента, определяющий, какая именно кислота присоединяется к данной тРНК;
- б) акцепторный участок, к которому присоединяется кислота;
- в) участок, состоящий из трех нуклеотидов, — антикодон, определяющий то место в синтезируемой молекуле белка, какое должна занять данная аминокислота.

Акцепторный участок одинаков у всех тРНК, он имеет последовательность Ц-Ц-А. Участки узнавания и антикодоны разные у различных тРНК.

Трансляция состоит из трех стадий: инициации, элонгации и терминации.

Инициация начинается с прикрепления малой субъединицы рибосомы к мРНК на участке связывания, который содержит обычно 3 нуклеотида: АУГ. Каждой аминокислоте в мРНК соответствует определенная тройка — триплет-нуклеотидов, называемая *кодоном* этой аминокислоты. Кодон комплементарен триплету, образуемому *антикодон* соответствующей

тРНК. Если в рибосоме на мРНК будет кодон АУГ, то к нему подойдет тРНК с комплементарным антикодоном УАЦ. Затем туда же присоединяется тРНК, несущая метионин, поскольку ее антикодон комплементарен последовательности АУГ на мРНК. После этого большая и малая субъединицы объединяются и образуется активная рибосома. В рибосоме, в большой ее субъединице, между аминокислотами образуются пептидные связи. В субъединице имеются 2 области: Р-участок и А-участок. При образовании рибосомы тРНК с метионином оказывается в Р-участке, а в А-участке присоединяется следующая тРНК, антикодон которой комплементарен нуклеотидам, расположенным на мРНК следом за последовательностью АУГ. В большой субъединице рибосомы происходит соединение двух аминокислот с образованием пептидной связи с участием специального фермента — пептидил-трансферазы.

Затем рибосома смещается вдоль мРНК на 3 нуклеотида, и тРНК из А-участка оказывается в Р-участке. Таким образом освобождается А-участок для другой тРНК, антикодон которой будет комплементарен следующим нуклеотидам на мРНК. Так происходит считывание информации. Многократное повторение подобного процесса, включающего образование пептидной связи между аминокислотами и продвижение рибосомы вдоль мРНК на 1 участок, соответствующий трем нуклеотидам, приводит к постоянному удлинению полипептидной цепи. При этом последовательность аминокислот в этом белке четко обусловлена составом нуклеотидов в мРНК.

Стадия удлинения полипептидной цепи на этапе трансляции получила название *элонгации*.

При освобождении начального участка мРНК по мере продвижения рибосомы к нему опять присоединяются другие большая и малая субъединицы и образуется новая система для синтеза белка. Обычно на одной мРНК может находиться до 100 рибосом. Такая структура называется *полирибосомой*, или *полисомой*.

Образование полипептидной цепи продолжается, пока рибосома не достигнет нуклеотидной последовательности на мРНК, которая не кодирует аминокислот, — «стоп-кодона» (УАГ, УАА, УГА), заканчивающего синтез белка. Когда в А-участке рибосомы оказывается «стоп-кодон», туда входит специальный терминирующий белок, который освобождает полипептид от соединения с рибосомой. Затем тРНК вытесняется в цитоплазму, а рибосома передвигается на следующий кодон, происходит считывание информации. Таким образом, появление стоп-кодона на рибосоме прерывает процесс трансляции. Эта стадия трансляции получила название *терминации*.

На следующем этапе полипептидные цепи транспортируются к специфическим органеллам клетки и модифицируются с образованием зрелого, функционально активного белка.

Таким образом, процесс передачи и реализации наследственной информации с молекулы ДНК осуществляется путем образования различных белков с участием различных типов РНК.

В настоящее время успехи молекулярной биологии достигли такого уровня, что появилась возможность определять последовательности оснований в целых генах и удалось даже расшифровать весь генетический «текст» одного организма. Это серьезная веха в развитии науки, поскольку теперь можно искусственно синтезировать целые гены, что уже нашло применение в генной инженерии.

3.7. Генетический код и его свойства

Научные исследования середины XX в. показали, что содержащаяся генетическая информация в ДНК и мРНК заключена в последовательности расположения нуклеотидов в молекулах. Установлено, что ДНК кодирует синтез белковых молекул, а последовательность оснований в нуклеотидах ДНК должна определять аминокислотную последовательность белков. Перенос информации с языка нуклеотидов на язык аминокислот осуществляется с помощью генетического кода. *Генетический код* — это способ записи последовательности аминокислот в белке с помощью нуклеотидов (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Таблица генетического кода

Аминокислота	Кодирующие триплеты — кодоны
Аланин	ГЦУ ГЦЦ ГЦА ГЦГ
Аргинин	ЦГУ ЦГЦ ЦГА ЦГГ АГА АГГ
Аспарагин	ААУ ААЦ
Аспарагиновая кислота	ГАУ ГАЦ
Валин	ГУУ ГУЦ ГУА ГУГ
Гистидин	ЦАУ ЦАЦ
Глицин	ГГУ ГГЦ ГГА ГГГ
Глутамин	ЦАА ЦАГ
Глутаминовая кислота	ГАА ГАГ
Изолейцин	АУУ АУЦ АУА
Лейцин	ЦУУ ЦУЦ ЦУА ЦУГ УУА УУГ
Лизин	ААА ААГ
Метионин	АУГ
Пролин	ЦЦУ ЦЦЦ ЦЦА ЦЦГ
Серин	УЦУ УЦЦ УЦА УЦГ АГУ АГЦ
Тирозин	УАУ УАЦ
Треонин	АЦУ АЦЦ АЦА АЦГ
Триптофан	УГГ
Фенилаланин	УУ УУЦ
Цистеин	УГУ УГЦ
Знаки препинания	УГА УАГ УАА

В 1965 г. был расшифрован полностью весь генетический код. Из 64 кодонов 3 кодона — УАГ, УАА, УГА не кодируют аминокислот.

Расшифровка генетического кода — одно из великих достижений науки. Первые результаты по изучению генетического кода были доложены в 1961 г. на Биохимическом конгрессе Ф. Криком и С. Бреннером, которые изучали различные формы фага T_4 , получив мутации, вызванные добавлением или выпадением оснований. Это дало им возможность предположить, что одну аминокислоту может кодировать последовательность из 3 нуклеотидов (*кодон*, или *триплет*). При этом один кодон следует за другим без перерывов. Они

установили также, что одну аминокислоту могут кодировать несколько триплетов. Носителем генетической информации является ДНК, но так как непосредственное участие в синтезе белка принимает мРНК — копия одной из нитей ДНК, то генетический код записан на «языке» РНК.

Расшифровка генетического кода была завершена в 1966 г., после разработки системы бесклеточного синтеза. В экспериментах М. Ниренберг и Г. Маттена в качестве мРНК в такой системе использовали нуклеиновую кислоту, состоящую только из урациловых нуклеотидов. В результате они получили белок, содержащий только один вид аминокислоты — фенилаланин (полифенилаланин), триплет УУУ кодирует аминокислоту фенилаланин.

Генетический код обозначается четырьмя начальными буквами названий четырех типов нуклеотидов, в состав которых входят четыре разных основания: А — аденин, Т — тимин, Ц — цитозин, Г — гуанин. В белках встречается 20 различных аминокислот, длина «слова», определяющая аминокислоту, состоит из трех нуклеотидов.

Число возможных триплетов нуклеотидов — 64, так как в молекуле нуклеиновой кислоты имеются только четыре разных вида нуклеотидов, различающихся своими азотистыми основаниями, а молекула белка содержит 20 различных аминокислот. Кодирование всех аминокислот обеспечивается кодонами с тремя нуклеотидами и в этом случае возможно $4^3 = 64$ разных трехнуклеотидных сочетаний.

Свойства генетического кода:

- 1) *Генетический код триплетен.* Одну аминокислоту кодирует последовательность из трех нуклеотидов — триплет, или кодон.
- 2) Код является *вырожденным* — все аминокислоты, кроме метионина и триптофана, могут кодироваться не одним, а несколькими определенными триплетами нуклеотидов. Число возможных триплетов = 64. Эти 64 триплета необходимы только для 20 аминокислот. В большинстве случаев одной аминокислоте соответствует несколько кодонов.

- 3) *Однозначность генетического кода.* Каждому кодону соответствует только одна аминокислота, т. е. триплет шифрует только одну аминокислоту.
- 4) *Неперекрываемость генетического кода* — один нуклеотид может входить в состав только одного триплета. Ни одно из оснований, входящих в данный триплет, не является частью другого триплета. Например, последовательность мРНК, начинающаяся с нуклеотидов АУГАГЦГЦА, не считывается как АУГ/УГА/ГАГ — перекрывание по двум основаниям или АУГ/ГАГ/ГЦГ — перекрывание по одному основанию. При выпадении одного или двух нуклеотидов из цепи при считывании образуется белок, не имеющий ничего общего с тем белком, который кодировался нормальным геном.
- 5) *Универсальность кода.* Одни и те же триплеты кодируют одни и те же аминокислоты у всех организмов. Генетическая информация для всех организмов, обладающих разным уровнем организации (от ромашки до человека), кодируется одинаково.
- 6) *Линейность кода* — кодоны прочитываются последовательно в направлении закодированной записи от 5'-конца к 3'-концу.
- 7) *Непрерывность кода* — триплеты в ДНК следуют один за другим без перерывов.

Контрольные вопросы и задания

1. Что такое нуклеотид?
2. Какие нуклеиновые кислоты вы знаете, чем они различаются?
3. Перечислите пуриновые и пиримидиновые основания.
4. Что собой представляет молекула ДНК?
5. В чем заключается правило комплементарности?
6. Перечислите типы РНК и их функции.
7. Что такое репликация ДНК?
8. Изобразите схематично репликацию ДНК.
9. Что такое ген, сколько генов имеет человек?
10. Изобразите структуру гена.

11. Что такое экзон и что такое интрон?
12. Как происходит расшифровка генетической информации? Изобразите схему этого процесса.
13. Что такое транскрипция и трансляция?
14. Что такое кодон?
15. Дайте определение генетического кода.
16. Перечислите свойства генетического кода.
17. Различается ли генетический код у разных видов живых существ?



Глава 4

ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ. ГЕНЫ В СЕМЬЯХ

4.1. Законы наследования признаков у человека

Представления о передаваемых по наследству признаках у человека существовали уже в античные времена. Такие сообщения встречаются в трудах Гиппократ, Аристотеля, Платона и других древнегреческих врачей и философов. Несмотря на немногочисленность упоминаний о наследственности в античной литературе и их упрощенную трактовку, все же это был новый взгляд на человека.

После эпохи Возрождения интерес к природе человека возрастал. Так, в работе испанского врача Меркадо (1605 г.) содержится утверждение, что оба родителя, а не только отец, определяют, каким будет будущий ребенок. Уже в XVIII — начале XIX вв. появились работы, дающие правильную оценку наследственным заболеваниям, характеру их передачи. В 1752 г. в работе Мопертюи сообщалось о семье, где в четырех поколениях имела место полидактилия. Наблюдения за этой семьей позволили автору сделать вывод о том, что данный порок развития в равной степени передавался и отцом и матерью, а расчеты показали, что высокую частоту этой патологии нельзя объяснить только случайностью.

Среди работ, относящихся к данному периоду, особое внимание заслуживает «Трактат о предполагаемых наследственных свойствах болезней» английского врача и исследователя Д. Адамса, в котором им был сделан ряд замечательных выводов: о существовании наследственных (доминантных) и семейных (рецессивных) факторов. Другой важный вывод из его работы — одинаковые по своим клиническим проявлениям заболевания могут иметь разную генетическую природу.

В работах немецкого профессора медицины Нассе (1820 г.) были определены наиболее важные признаки наследования гемофилии.

Среди исследователей XIX в. особо следует выделить Ф. Гальтона, который обосновал близнецовый, клинико-генеалогический и биометрический методы для изучения наследственности человека. В России в XIX в. наследственность рассматривалась врачами как этиологический и патогенетический фактор; было известно много наследственных болезней. Генеалогический метод входил в анамнез.

Однако отсутствие правильных представлений о закономерностях наследования признаков приводило к путанице понятий и противоречивости заключений. Научный период генетики начался с 1900 г., когда были переоткрыты законы Менделя.

Развитие современной генетики началось с открытия Грегором Менделем общих закономерностей наследования признаков, которые в потомстве гибридов не исчезают, а перекombинируются и передаются в определенных численных соотношениях следующим поколениям.

Опыты Г. Менделя и выводы, сделанные из них, заложили концепцию гена, которая была сформулирована при анализе определенных скрещиваний. Когда Г. Мендель проводил свои эксперименты, ничего не было известно о возможных материальных носителях генетической информации в зародышевых клетках.

Однако в последующие десятилетия до конца XIX в. были обнаружены хромосомы и исследованы митоз и мейоз. Вскоре после переоткрытия законов Менделя при сопоставлении менделевского расщепления признаков и распределения хромосом в мейозе был сделан окончательный вывод о том, что именно хромосомы являются носителями генетической информации.

Законы независимого наследования

Основные закономерности наследования признаков в поколениях были открыты австрийским исследователем Г. Менделем.

Основоположник современной генетики Ян Мендель родился 22 июля 1822 г. в моравской деревне. В 1843 г. он поступил послушником в монастырь святого Фомы в городке Брюнне в Богемии (ныне Брно, Чехословакия), где принял духовный сан и получил новое имя — Грегор. В монастыре Мендель самостоятельно занимался изучением естественных наук, преподавал в реальном училище, учился в университете.

Примерно с 1856 г. он начал свои классические опыты с горохом на небольшом участке при монастыре. Главной целью экспериментов было узнать, как передаются по наследству признаки этого растения. В 1866 г. он опубликовал на 44 страницах статью «Опыты над растительными гибридами» о результатах своих экспериментов. Но статья, опубликованная в журнале, не привлекла внимание современников.

Успех Г. Менделя основывался на строго научном методологическом подходе к экспериментам, использовании статистической оценки полученных результатов. В отличие от других исследователей он проводил предварительные исследования для ознакомления с экспериментальным объектом, тщательно планировал проведение всех экспериментов, строго соблюдал все методики, четко проводил регистрацию всех экспериментов, получал достаточное количество статистических данных.

Прежде чем скрещивать растения между собой, он убеждался, что они принадлежат *чистым линиям*. Для этого Г. Мендель в течение двух лет разводил различные сорта гороха, чтобы отобрать те линии, где признак всегда воспроизводился в потомстве из поколения в поколение — окраска семян, расположение цветков, длина растения и др.

В первых опытах Г. Мендель принимал во внимание только одну пару признаков. Такое скрещивание носит название *моногибридного*.

Моногибридное скрещивание. При скрещивании особей, имеющих желтые семена, с особями, имеющими зеленые семена, в первом поколении гибридов были получены растения только с желтыми семенами. В потомстве не было переходных форм. Они же, в свою очередь, будучи скрещены между

собой, дали потомство, состоящее из растений как с желтыми, так и с зелеными семенами. Отношение желтых семян к зеленым было 3 : 1. Мендель в каждом эксперименте концентрировал внимание на одном признаке, а не на растении в целом, отбирал те признаки, по которым растения четко отличались. Путем обобщения ряда опытов по различным признакам гороха были сформулированы основные законы Менделя.

Только через 35 лет, в 1900 г., законы Менделя были заново открыты тремя ботаниками — К. Корренсом из Германии, Г. де Фризом из Голландии и Э. Чермаком из Австрии. Позже, в начале XX в., ученые Л. Кено и У. Бэтсон на опытах доказали, что менделевские принципы наследования применимы и к живому организму. Мендель гениально сформулировал теорию и разработал эксперименты для ее подтверждения. Его работа до настоящего времени является классическим примером методологии научного исследования.

Основные закономерности наследования признаков, открытые Г. Менделем, были описаны в виде трех законов:

1. Закон доминирования, или закон единообразия гибридов первого поколения. При скрещивании особей, отличающихся друг от друга по одному признаку, в первом поколении гибридов получаются единообразные потомки, схожие только с одним из родителей. Соответствующий признак другого родителя не проявляется. Проявившийся в первом поколении гибридов признак называется *доминантным*, а не проявившийся — *рецессивным* признаком.

У человека типичным примером доминантного признака является брахидактилия (равномерное укорочение пальцев), а рецессивного — отсутствие фермента фенилаланингидроксилазы, приводящее к развитию тяжелого заболевания — фенилкетонурии.

Г. Мендель показал, что наследственные задатки не смешиваются, а передаются от родителей в виде обособленных (дискретных) единиц (рис. 4.1).

2. Закон расщепления — принцип независимого разделения, согласно которому каждый признак из одной пары признаков может сочетаться с любым признаком из другой пары. Мен-

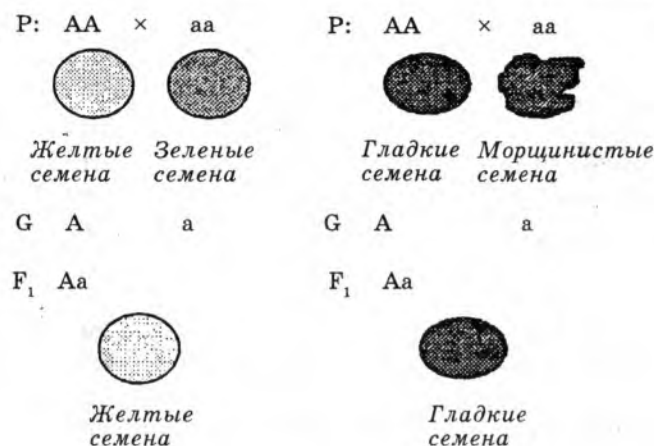


Рис. 4.1. Формирование доминантного признака

даль скрестил между собой гибриды первого поколения. После созревания семян во втором поколении он заметил, что отношение числа особей с доминантными и рецессивными признаками составляет 3 : 1. Подобное распределение аллельных генов в гаметах обусловлено расхождением гомологичных хромосом в мейозе, в результате которого в каждой половой клетке оказывается только одна хромосома и, соответственно, один аллель из пары. В одной гамете может быть представлен лишь один из каждой пары таких факторов. Случайное сочетание родительских гамет при оплодотворении приводит к разнообразному сочетанию аллелей в зиготе.

Факторы, детерминирующие такие признаки, как расположение цветка, соответствуют участкам хромосомы, называемым *генами*.

Выводы Менделя о передаче каждой гаметой одного аллеля и о его фенотипическом проявлении соответствуют вероятностным законам. Вероятность того, что гамета, образованная гетерозиготной родительской особью F_x, будет нести доминантный аллель A или рецессивный аллель a, равна 50%, или 1/2. Если среди гамет данной родительской особи гаметы каждого из двух типов встречаются с вероятностью 1/2,

то вероятность каждой из четырех возможных комбинаций гамет при оплодотворении составит $1/2 \times 1/2 = 1/4$ (рис. 4.2.).

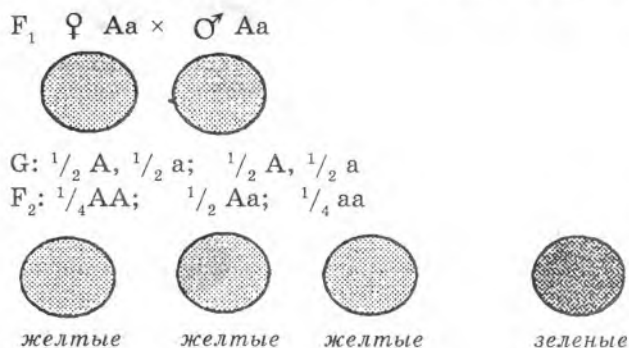


Рис. 4.2. Вероятность формирования доминантного или рецессивного признака

Для удобства оценки всех возможных сочетаний аллелей у потомков рекомендуется использовать решетку Пеннета (табл. 4.1). При заполнении решетки рекомендуется сначала внести все мужские гаметы по вертикальным столбцам, а затем все женские — по горизонтали. Решетка включает столько строк и столбцов, сколько образуется типов гамет. Возможные сочетания аллельных генов, которые формируются на пересечении прямых линий, вписывают в ячейки решетки.

Таблица 4.1

Решетка Пеннета

	$\frac{1}{2} A$	$\frac{1}{2} a$
$\frac{1}{2} A$	$\frac{1}{4}$ — AA желтые семена	$\frac{1}{4}$ — Aa желтые семена
$\frac{1}{2} a$	$\frac{1}{4}$ — Aa желтые семена	$\frac{1}{4}$ — aa зеленые семена

При моногибридном скрещивании у потомков F_2 проявляется доминантный аллель, а у $3/4$ — рецессивный. При скрещивании двух гетерозигот половина гибридов оказываются тоже гетерозиготами, четверть — гомозиготами по доминан-

тному аллелю, четверть — гомозиготами по рецессивному аллелю.

Таким образом, опыты Г. Менделя показали, что аллельные гены при скрещивании не сливаются друг с другом, не изменяются, а сохраняют свои свойства при наследовании из поколения в поколение. У человека примером моногибридного скрещивания является большинство браков между гетерозиготными носителями рецессивных патологических аллелей, отвечающих за различные формы обменных нарушений, таких как фенилкетонурия, галактоземия и др.

3. Закон независимого распределения — при образовании мужских и женских гамет в каждую из них может попасть любой аллель из одной пары вместе с любым другим из другой пары. При усложнении своих опытов Г. Мендель исследовал распределение в потомстве нескольких пар одинаковых признаков родителей с помощью дигибридного и тригибридного скрещивания.

В первых опытах он перекрестно опылил горох, имевший гладкие и желтые семена (AABV), и растение с зелеными и морщинистыми семенами (aabb). В результате все гибриды первого поколения оказались гетерозиготами и были идентичны по внешнему виду — гладкие и желтые:

P:	AABV	×	aabb
	<i>желтые, гладкие</i>		<i>зеленые, морщинистые</i>
G:	AV		ab
F _I :		AaVb	ab
		<i>желтые, гладкие</i>	

Каждый из гибридов первого поколения затем образует четыре типа гамет (AV; Ab; aV; ab). Это связано с независимым расхождением негомологичных хромосом в процессе мейоза к разным полюсам клетки, а затем и в разные гаметы. Для аллеля *A* и аллеля *a* имеется равная вероятность попасть в одну половую клетку с геном *V* или *b*. Сочетание гамет при случайном оплодотворении приводит к независимому распре-

делению аллельных генов среди зигот, а также появлению соответствующих признаков у потомков. Г. Мендель это показал при *дигибридном* скрещивании гетерозиготных особей первого поколения.

У гибридов второго поколения общее число возможных комбинаций внешних признаков оказалось равно четырем. При этом соотношение частоты встречаемости отдельных типов сочетаний было следующим: 9 (гладких и желтых) : 3 (желтых и морщинистых) : 3 (зеленых и гладких) : 1 (зеленых и морщинистых). Число видов возможных комбинаций аллелей было равно девяти (табл. 4.2).

P: AaBb × AaBb:

Таблица 4.2

Гаметы	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
	желтые	желтые	желтые	желтые
	гладкие	гладкие	гладкие	гладкие
Ab	AABb	Aabb	AaBb	Aabb
	желтые	желтые	желтые	желтые
	гладкие	морщинистые	гладкие	морщинистые
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
	желтые	желтые	зеленые	зеленые
	гладкие	гладкие	гладкие	гладкие
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb
	желтые	желтые	зеленые	зеленые
	гладкие	морщинистые	гладкие	морщинистые

Как выяснено, третий закон Менделя независимого наследования и комбинирования признаков показывает, что при скрещивании особей, различающихся по двум и более парам аллелей, все гены распределяются в потомстве независимо друг от друга, в разных хромосомах (в разных группах сцепления).

Однако гены, находящиеся в одной хромосоме, сцеплены не абсолютно. Причиной неполного сцепления является *кроссинговер*. Как уже отмечалось выше, в каждой группе сцепления генов содержатся сотни или даже тысячи генов. В экспериментах А. Стертеванта в 1919 г. было показано, что гены внутри хромосомы расположены в линейном порядке. Это было доказано путем анализа неполного сцепления в системе генов, принадлежащей к одной группе сцепления. Изучение взаимоотношений между тремя генами при кроссинговере выявило, что в случае, если частота перекреста между генами А и В равна величине М, а между генами А и С частота обменов равна величине N, то частота перекреста между генами В и С составит $M + N$ или $M - N$ в зависимости от того, в какой последовательности расположены гены: АВС или АСВ. И такая закономерность распространяется на все гены этой группы сцепления. Объяснение этому возможно лишь при линейном расположении генов в хромосоме.

Эти эксперименты явились основой создания генетических карт хромосом многих организмов, в том числе и человека.

Единицей генетической или хромосомной карты является *сантиморганида* (сМ). Это мера расстояния между двумя локусами, равная длине участка хромосомы, в пределах которого вероятность кроссинговера составляет 1%.

Для изучения закономерностей наследования признаков необходимо помнить основные термины и понятия, используемые в генетике.

Признак — это внешнее проявление действия гена, возникающее в результате функционирования соответствующего белка. Признаками являются: рост, цвет волос, глаз и т. д. Окончательное формирование любого признака зависит также от других генов, от влияния на организм факторов внешней среды.

Г. Мендель ввел символы: А — для доминантного и а — для рецессивного признака, подразумевая, что сами признаки определяются дискретными факторами наследственности — генами. Гаметы каждого из родителей несут по одному такому гену. В опытах с горохом в гаметах одного из родителей

находится ген, обуславливающий желтую окраску семян, а другого — зеленую окраску семян. Такие соответствующие друг другу гены называются *аллельными генами*.

Принято обозначать буквенными символами Р — родительские организмы, F₁ — первое поколение гибридов, F₂ — второе поколение, полученное от скрещивания особей первого поколения между собой.

Мендель доказал в своих известных экспериментах, что каждый признак определяется парой наследственных задатков, получивших название аллельных генов.

Аллель (от греч. *allelon* — другой) — это гены, отвечающие за различные проявления одного и того же признака и расположенные в одинаковых местах.

В организме за функциональное состояние какого-либо белка и за признак отвечают два аллельных гена. Аллельные гены находятся в одинаковых локусах гомологичных хромосом и кодируют один и тот же признак. От одной пары один *аллель* происходит от отца, другой — от матери, так как во время мейоза в половую клетку попадает только одна из каждой пары гомологичных хромосом, а вместе с нею только один ген из аллельной пары. Исключение составляют гены половых хромосом, которые у мужчин являются в норме непарными.

Организм называется *гомозиготным*, когда пара аллельных генов может быть одинакова (АА или аа) и определяет одно и то же проявление признака. Если же аллельные гены в паре разные (например, один ген кодирует нормально работающий белок, а другой — аномальный), то организм по данному признаку *гетерозиготен*. Организм, содержащий только один ген из пары, получил название *гемизиготного*. В нормальных условиях гемизиготность характерна для генов, расположенных у мужчин в половых хромосомах. Совокупность генов данного организма называется генотипом. В буквенном изображении это выглядит следующим образом:

Р (гомозиготы) AA × aa
 Гаметы А а
 F₁ (гетерозиготы) Аа

Если рассмотреть окраску семян гороха, то родительские желтые семена будут гомозиготами, в то время как желтые семена, полученные в результате скрещивания, будут гетерозиготами, т. е. будут обладать разными генотипами (Аа).

У человека примером моногибридного скрещивания является большинство браков между гетерозиготными носителями рецессивных патологических аллелей, отвечающих за различные формы обменных нарушений (галактоземия, фенилкетонурия и др.). Имея генотип Аа по конкретному локусу, родители будут так же клинически здоровы, как и нормальные гомозиготы АА.

Генотип — совокупность генов, характеризующая данный организм.

Фенотип — совокупность признаков, проявляющихся в результате действия генов в определенных условиях среды.

Иная картина наблюдается при образовании гамет у гибридов первого поколения:

F₁ — Аа × Аа
 Гаметы — А и а А и а

Каждый гибридный организм дает два типа гамет в равном соотношении (А и а). Генотипы потомков, образующихся при скрещивании двух гетерозиготных особей, лучше всего представить в виде решетки Пеннета (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Варианты гамет, образующихся при скрещивании двух гетерозигот

Спермии	Яйцеклетки	
	А	а
А	АА	Аа
а	Аа	аа

4.2. Взаимодействие генов

Взаимодействие аллельных генов

Мендель ввел понятия доминантных и рецессивных генов. Такая форма взаимодействия аллельных генов, как доминантность и рецессивность, представляет пример аллельных взаимоотношений.

Аллели находятся на не связанных между собой гомологичных хромосомах, для формирования признака важно влияние продуктов деятельности обоих генов. Если функция одного аллельного гена не зависит от другого из этой пары и он приводит к появлению признака, то такой ген называют *доминантным* (от лат. *dominans* — господствующий). Он как бы «подавляет» проявление другого аллеля. Доминантные гены и признаки, которые они кодируют, обозначают прописными буквами латинского алфавита (А, В, С и т. д.).

Опыты Г. Менделя показали, что каждый раз в поколении с доминантным признаком растений было примерно втрое больше, чем с рецессивным.

Доминантный ген приводит к возникновению признака как в гомозиготном, так и гетерозиготном состоянии. Такими признаками человека являются, в частности, белого цвета волосы, короткие пальцы, курчавые волосы, узкая выступающая вперед нижняя челюсть с отвислой губой (габсбургская губа) и т. д.

Другой аллель, действие которого проявляется в отсутствии доминантного аллеля только в гомозиготном состоянии, получил название *рецессивного* (от лат. *recessivus* — отступающий). Рецессивные гены и признаки, которые они определяют, обозначают строчными буквами латинского алфавита (а, в, с и т. д.). Признаками рецессивного типа у человека являются, например, альбинизм, первая группа крови и т. д. Рецессивность гена обычно обусловлена функциональным несовершенством белка, который синтезируется по его матрице, иногда он вообще не может образоваться. Если он необходим для жизни, то такой индивид может просто погибнуть. В гетерозиготном состоянии рецессивные гены могут

передаваться из поколения в поколение, почти никак себя не проявляя.

Гомозиготные организмы, в которых оба аллеля обладают одинаковым действием, обозначаются двумя одинаковыми прописными или строчными буквами (АА, ВВ, СС и т. д. или аа, bb, cc и т. д.). Гетерозиготы, содержащие аллели разных типов, отмечаются двумя разными буквами (Аа, Вb, Сс и т. д.).

Скрещивание двух организмов называют *гибридизацией*, а потомков такого скрещивания — *гибридами*. Если гибридизации подвергают особи, различающиеся между собой по одной паре одинаковых признаков, то говорят о *моногибридном* скрещивании. При *дигибридном* скрещивании наблюдают за распределением в потомстве двух пар признаков, при *тригибридном* — трех и т. д. Родительских особей при скрещивании отмечают общепринятыми обозначениями — буквой Р (от лат. *parenta* — родители), гаметы — G (от лат. *gamete* — половые клетки), гибриды первого поколения — F₁ (от лат. *fifii* — дети), второго — F₂ и т. д., скрещивание двух организмов знаком ×, женские особи — ♀ (зеркало Венеры), мужские особи — ♂ (стрела Марса).

Мы рассмотрели тип наследования, когда в одном локусе мог быть либо доминантный, либо рецессивный ген. Однако во многих случаях признак может определяться не двумя, а большим количеством генов. Большее число генов, которые могут находиться в одном и том же локусе, т. е. занимать одно и то же положение в гомологичных хромосомах, называется *множественными аллелями*. Один индивид может иметь только два гена из множества, однако в группе индивидов соответствующий локус может быть представлен тремя или большим числом аллелей. В отличие от генотипа общая совокупность генов в популяции называется *генофондом*.

Примером множественных аллелей может служить наследование групп крови — 0, А, В и АВ. Ген I^A кодирует синтез в эритроцитах специфического белка — агглютиногена А, ген I^B отвечает за синтез агглютиногена В, ген I не кодирует никакого белка и является рецессивным по отношению к двум другим; I^A и I^B не доминируют друг над другом. Таким

образом, генотип I^0I^0 определяет группу крови 0; I^AI^A — группу А; I^BI^B или I^BI^B — группу В и, наконец, I^AI^B — группу АВ.

Если у одного из родителей группа крови 0, то ни при каких обстоятельствах (исключая мутацию, вероятность которой низка) у него не может родиться ребенок с группой АВ.

Кроме доминантного и рецессивного типов наследования существуют разные типы взаимодействия генов: кодоминирование, неполное доминирование и сверхдоминирование.

Кодоминирование — это такое взаимодействие генов, при котором оба доминантных гена могут в гетерозиготном состоянии определять свои признаки. Например, люди с четвертой группой (АВ) могут служить примером кодоминирования, поскольку у них синтезируются и агглютиноген А, и агглютиноген В. По типу кодоминирования наследуются некоторые функциональные белки человека.

Неполное доминирование — это промежуточное проявление признака в гетерозиготном состоянии. Например, появление цветков львиного зева розового цвета при скрещивании красного и белого цветков. По типу неполного доминирования у человека могут наследоваться размер носа, рта, глаз, расстояние между глазами, выпуклость губ.

При **сверхдоминировании** доминантные гены в гетерозиготном состоянии проявляются сильнее, чем в гомозиготном. Это связано с эффектом гетерозиса и с такими признаками, как жизнеспособность, продолжительность жизни и т. д. Активная миграция населения может привести к заключению браков между людьми из географически отдаленных районов. Но гетерозис наблюдается только в первом поколении.

Выяснено, что у человека многие заболевания наследуются в соответствии с законами Менделя.

Взаимодействие неаллельных генов

Гены, определяющие разные признаки, следовательно, принадлежащие к разным аллелям, также могут взаимодействовать между собой. Описано несколько типов взаимодей-

ваний. Гены отделены друг от друга фрагментами ДНК, содержащими нетранскрибируемые повторяющиеся последовательности нуклеотидов.

Известно, что один и тот же участок ДНК может кодировать несколько разных белков. При этом образуются разные мРНК путем альтернативного сплайсинга, т. е. из одного и того же первичного РНК-транскрипта «вырезаются» разные участки — интроны. В результате разные мРНК, определяемые одним участком ДНК, контролируют синтез разных полипептидных цепей. В последние годы обнаружены гены, входящие в структуру интронов других генов (ген в гене).

Кроме того, ген как функциональная единица имеет разные области, которые регулируют его работу. Эти фрагменты ДНК могут располагаться непосредственно перед геном, составлять его часть или даже располагаться далеко от транскрибируемой области (рис. 3.12).

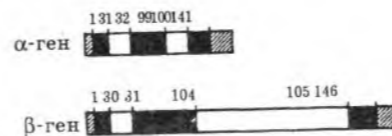


Рис. 3.12. Структура генов α - и β -глобина человека

Закрашенные участки — районы генов, кодирующие структуру полипептидов (экзоны), которые разделены интронами (незакрашенные участки). Цифры над генами указывают аминокислотные остатки кодируемого полипептида (после сплайсинга). Заштрихованы участки, которые транскрибируются в мРНК, но не транслируются в белок (их принято рассматривать как нетранслируемые части первого и последнего экзона).

В настоящее время продолжается изучение генов у человека, общее количество которых предположительно равно 32 000. Уже исследованы гены практически всех частых наследственных заболеваний и около 200 разных патологических состояний.

4.2. Взаимодействие генов

Взаимодействие аллельных генов

Мендель ввел понятия доминантных и рецессивных аллелей. Такая форма взаимодействия аллельных генов, доминантность и рецессивность, представляет пример аллельности.

Аллели находятся на не связанных между собой хромосомах, для формирования признака в продуктах деятельности обоих генов. Если функция аллельного гена не зависит от другого из этой пары, то такой ген называется доминантным (от лат. *dominans* — господствующий) «подавляет» проявление другого аллеля. Доминантные признаки, которые они кодируют, обозначают буквами латинского алфавита (А, В, С и т. д.).

Опыты Г. Менделя показали, что каждый признак с доминантным признаком растений было проявлено больше, чем с рецессивным.

Доминантный ген приводит к возникновению признака в гомозиготном, так и гетерозиготном состоянии. Признаками человека являются, в частности, белая кожа, короткие пальцы, курчавые волосы, узкая и выступающая вперед нижняя челюсть с отвислой губой (губы) и т. д.

Другой аллель, действие которого проявляется в гомозиготном состоянии, называется рецессивным (от лат. *recessivus* — отступающий). Рецессивные гены и признаки, которые они кодируют, обозначают строчными буквами латинского алфавита (а, b, с и т. д.). Признаками рецессивного типа у человека являются, например, альбинизм, первая группа крови. Рецессивность гена обычно обусловлена функциональным совершенством белка, который синтезируется по его инструкции, иногда он вообще не может образоваться. Если он необходим для жизни, то такой индивид может просто умереть. В гетерозиготном состоянии рецессивные гены

ствия неаллельных генов: комплементарность, эпистаз и полимерия.

Комплементарность — тип взаимодействия, при котором за формирование признака отвечают несколько неаллельных генов, когда разное сочетание доминантных и рецессивных аллелей в их парах изменяет фенотипическое проявление признака. Когда гены расположены в разных парах хромосом, во всех случаях лежат законы Менделя. Так, чтобы человек имел нормальное зрение, необходима совместная деятельность нескольких пар генов, каждый из которых может быть представлен доминантными или рецессивными аллелями.

Комплементарное взаимодействие наиболее четко проявляется, когда скрещиваются две белые формы животных (кур) или растений, а в потомстве появляются окрашенные формы. В этом случае сущность взаимодействия генов состоит в том, что окраска появляется при взаимодействии двух доминантных неаллельных генов А и В.

Примером комплементарного взаимодействия генов у человека является образование в иммунокомпетентных клетках организма специфического белка интерферона, связанного с взаимодействием двух неаллельных генов, локализованных в разных хромосомах.

Эпистаз — это такой тип взаимодействия неаллельных генов, при котором одна пара аллельных генов подавляет действие другой пары. Различают доминантный и рецессивный эпистаз. Подавляющий ген называют супрессором, подавляемый ген — гипостатическим. Такое взаимодействие характерно для генов, участвующих в регуляции онтогенеза и иммунных систем человека. Примером эпистаза у человека может являться «бомбейский фенотип». Известно, что наследование групп крови АВ0 у человека находится под контролем одного гена (I), у которого различают 3 аллеля — I^A, I^B, I⁰. Для реализации информации каждого аллеля необходимо присутствие доминантного аллеля H другого генного локуса.

Если индивид является рецессивной гомозиготой по H-системе (т. е. hh), то аллель I^B системы АВ0 не может проявить свое действие. Человек с генетической конституцией

ВВ и В0 должен иметь III группу крови. Если же он одновременно является гомозиготой hh, то в реакции агглютинации у него аллель В не проявится, и человек будет распознан как имеющий I группу крови.

В случае совместного действия нескольких пар неаллельных генов, одинаково влияющих на формирование одного признака, говорят о *полимерии*. Их действие чаще всего бывает суммирующимся. Проявление такого действия будет зависеть от числа доминантных аллелей. Кумулятивная полимерия определяет степень выраженности признака. Чем больше доминантных аллелей, тем интенсивнее выражен признак. По типу кумулятивной полимерии обычно наследуются признаки, которые можно выразить количественно. Например, цвет волос, цвет кожи, рост. Цвет волос, кожи и радужной оболочки глаз обеспечивает пигмент меланин. Цвет кожи человека определяют три или четыре пары генов. В случае брака между двумя мулатами $AaAa \times AaAa$ дети могут родиться с разной окраской кожи: негры (AAAA), 1/16; светлокожие негры (AAAa), 4/16; мулаты (AaAa), 6/16; светлокожие мулаты (Aaaa), 4/16; белые (aaaa), 1/16. Разница в пигментации кожи белых и чернокожих людей обусловлена действием трех или четырех пар неаллельных генов, каждый из которых в количественном отношении на окраску кожи влияет примерно одинаково. Таким образом, все гены так или иначе взаимосвязаны в своем действии.

Плейотропное действие генов

Другим также широко распространенным и известным примером сложности взаимоотношений генов и признаков у человека является *плейотропия* — множественное независимое или автономное действие гена в разных органах и тканях. Это влияние одного гена на формирование нескольких признаков.

Такое наличие многих симптомов характерно для большинства наследственных болезней человека, рассматриваемых как моногенные состояния.

Плейотропия убедительно показывает несостоятельность схемы «один ген — один фен» на уровне морфологических признаков.

Плейотропное действие генов имеет различные механизмы. Первичная плейотропия обусловлена биохимическими механизмами действия мутантного белка или фермента — первичных продуктов мутантных аллелей.

Мутантные аллели различных генов, контролирурующих синтез коллагена и фибриллина, приводят к нарушению свойств соединительной ткани. Соединительная ткань является основой всех органов и тканей, поэтому понятно множественное влияние этих мутаций на клиническую картину (фенотип) при таких наследственных заболеваниях соединительной ткани. Примером плейотропного действия являются наследственные заболевания моногенной природы, обусловленные мутацией одного гена, но проявляющиеся в нескольких органах. Рecessивный ген при синдроме Цельвегера обуславливает возникновение у одного человека нарушений функции мозга, печени и почек. Для синдрома Марфана, определяемого доминантным геном, характерно одновременное поражение у больного скелетно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы и глаз. Причина такого явления — необходимость гена и соответствующего белка для нормального функционирования нескольких органов или даже систем организма.

Можно наблюдать множественное поражение организма при нейрофиброматозе, когда результатом первичного плейотропного действия мутантного гена будет поражение нервной и костной систем, кожи и органа зрения и другие симптомы.

При вторичной плейотропии наблюдается множественность поражения организма, обусловленная осложнениями первичных патологических процессов, между которыми имеется взаимосвязь. Например, при аутосомно-рецессивно наследуемом заболевании — муковисцидозе — наблюдается ошибка в синтезе трансмембранного белка, обеспечивающего ионный транспорт в клетках экзокринных желез. Нарушение ионного транспорта Na и Cl ведет к формированию густой слизи в бронхах, в поджелудочной железе или других экзокринных железах, в результате возникают вторичные воспалительные процессы.

Пенетрантность и экспрессивность

Признаки, для которых характерна дискретная изменчивость, обычно контролируются одним или двумя главными генами, у которых может быть два или несколько аллелей, и внешние условия на них мало влияют. Дискретную изменчивость, ограниченную некоторыми четко выраженными признаками, называют *качественной* изменчивостью, в отличие от *количественной* или *непрерывной*.

Фенотипическое проявление гена зависит не только от его доминантности или рецессивности, но и от влияния других генов из генотипа конкретного организма, а также факторов внешней среды. Все это может значительно изменить признак. Для оценки степени фенотипического проявления гена используют показатели пенетрантности и экспрессивности, предложенные в 1926 г. О. Фогтом и Н.В. Тимофеевым-Ресовским.

Пенетрантность — процентная доля особей, у которых рассматриваемый признак проявился хотя бы в незначительной степени, среди особей данного генотипа. Относится к заболеванию в целом и определяет частоту соответствия фенотипа определенному генотипу. Пенетрантность — частота проявления или количественный показатель гена у заведомых носителей данного гена. Она выражается в процентах. Некоторые заболевания характеризуются 100%-ной пенетрантностью. Это означает, что наличие гена в генотипе человека обязательно приведет к появлению патологического признака. Большинство патологических состояний имеет более низкую пенетрантность: 60–80%. Чаще всего пенетрантность определяется для аутосомно-доминантных признаков. Если она ниже 100%, то здоровый потомок больного родителя может иметь ребенка с таким же заболеванием. Если действие гена проявляется не у всех носителей, говорят о неполной пенетрантности. При неполной пенетрантности в родословной с аутосомно-доминантным типом наследования патологии отмечается пропуск поколения, индивиды, имеющие пораженного предка, имеют и пораженных потомков. Во многих случаях трудно выявить взаимосвязь между геном и конкретным признаком.

Экспрессивность — это понятие относится к симптомам заболевания и отражает степень выраженности признака. Она является качественной характеристикой проявления гена в фенотипе. В зависимости от фенотипических особенностей признака выделяют низкую и высокую экспрессивность. При описании патологических состояний человека этот термин равнозначен степени тяжести заболевания. Экспрессивность заболевания может различаться даже у представителей одной семьи. Например, варьирующаяся экспрессивность выражена в различных проявлениях тяжести течения наследственного аутосомно-доминантного заболевания — нейрофиброматоза. Часто в одной семье имеются больные с легким течением, таким как наличие пигментных пятен, небольшого количества нейрофибром, и тяжелым течением заболевания — перерождение нейрофибром в злокачественные образования, опухоли ЦНС.

Степень тяжести экспрессивности зависит от влияния факторов внешней среды и других генов организма, а также иногда связана с патологическими изменениями структуры самого аномального гена в процессе его наследования от родителя к ребенку.

4.3. Хромосомная теория наследственности

В 1902 г. У. Сэттон и биолог Т. Бовери высказали мнение, что хромосомы являются носителями менделевских факторов, и сформулировали теорию наследственности.

В 1906 г. У. Бэтсон и Р. Пеннет открыли явление сцепления генов, но не смогли правильно оценить полученные результаты. Правильное объяснение этому явлению дал американский исследователь Т. Морган, подтвердивший открытия Менделя и блестяще дополнивший их, создав хромосомную теорию. Было установлено, что гены не всегда наследуются независимо друг от друга, иногда они передаются целыми группами.

Эксперименты группы Т. Моргана стали основными доказательствами хромосомной теории наследственности,

сформулированной в 1911–1926 гг. В создании этой теории принимали участие знаменитые отечественные ученые Н.К. Кольцов и А.С. Серебровский.

Основные положения теории Т. Моргана:

- 1) Гены располагаются в хромосомах, разные хромосомы содержат неодинаковое количество генов, но набор генов является строго специфичным для каждой хромосомы.
- 2) Гены расположены вдоль хромосомы линейно, один за другим, но каждый ген находится в своем, четко определенном месте (локусе).
- 3) Гены, расположенные на одной хромосоме, могут передаваться потомкам сцепленно и образуют группу сцепления.
- 4) Во время мейоза между гомологичными хромосомами происходит обмен генами.

У человека 24 группы сцеплений: 22 пары аутосом, X- и Y-хромосомы.

Сцепленные гены

Знаменитый ученик Т. Моргана — Альфред Стертевант впервые обнаружил, что чем ближе друг к другу расположены гены на хромосоме, тем с большей вероятностью они будут передаваться потомкам совместно, т. е. сцепленно. Сцепление генов наблюдается в тех случаях, когда два разных гена находятся в одной и той же хромосоме и совместно передаются по наследству. Сцепление генов является следствием физической целостности в структуре хромосомы, несущей гены. Такой структурой и являются хромосомы.

Если гены одной группы сцепления находятся друг от друга далеко, то они наследуются независимо — 3-й закон Менделя.

Морган высказал мнение, что *кроссинговер*, т. е. обмен аллелями хроматид между гомологичными хромосомами в профазе первого деления мейоза, является причиной такого независимого распределения в потомстве генов, расположенных на одной хромосоме. Кроссинговер вероятен между гена-

ми, расположенными на хромосоме далеко друг от друга. Обмен генетическим материалом в мейозе происходит почти между всеми гомологичными структурами. Аллели, входящие в группу сцепления у родителей, разделяются и образуют новые сочетания, которые попадают в гаметы. Этот процесс называется *генетической рекомбинацией*.

Кроссинговер представляет собой важный источник генетической изменчивости, обеспечивает независимое распределение в потомстве генов, расположенных далеко друг от друга, не нарушая порядка генов на хромосомах. Таким образом, каждый потомок получает совершенно новую комбинацию наследственных признаков (рис. 4.3). В генотипе любого живого существа, имеющего половое размножение, присутствуют гены всех четырех прародителей (у человека — бабушки и дедушки как по отцу, так и по матери).

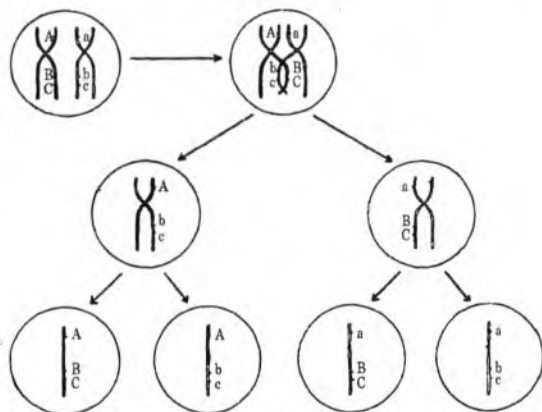


Рис. 4.3. Схема распределения генов при кроссинговере

Типы наследования менделирующих признаков у человека

Г. Мендель открыл механизм, обеспечивающий передачу из поколения в поколение признаков, по которым ведется отбор. Наследование признаков по законам Г. Менделя получило название *менделирующее*. Менделирующие признаки у человека определяются действием одного гена. В каталоге

знаменитого американского генетика V.A. McKusik содержится информация о 6 678 моногенных признаках человека. Практически установлены гены всех наиболее часто встречающихся заболеваний, передающихся из поколения в поколение в соответствии с законами Менделя.

Основные типы наследования менделирующих признаков у человека принципиально ничем не отличаются от других живых организмов. К настоящему времени выделяют аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленные с полом доминантный и рецессивный типы наследования.

Аутосомно-доминантный тип наследования у человека впервые описан в 1905 г. Фараби. Была составлена родословная для семьи с брахидактилией — укорочением и частично редуцированными фалангами пальцев рук и ног и самих конечностей, с характерным низким ростом. Признак передается от одного из родителей примерно половине детей. При анализе родословной выявлено, что брахидактилия отсутствует среди детей, родители которых не являются носителями патологического гена. Признак существует в открытом виде, значит, он является доминантным. Он проявляется независимо от пола, что позволяет сделать вывод — признак не связан с полом. Таким образом, можно сделать вывод, что брахидактилия определяется геном, находящимся в аутосомах, и является доминантной патологией. Следовательно, аутосомно-доминантный тип наследования имеет следующие характеристики:

- 1) Признак является доминантным, соответственно проявляется как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. Заболевание, определяемое таким геном, передается потомкам из поколения в поколение. Такие патологические состояния обычно регистрируются у гетерозиготных носителей аномального гена. Гомозиготы по аутосомно-доминантным заболеваниям встречаются очень редко, имеют очень тяжелые нарушения и высокий риск летальности. Отсутствие у них нормального гена приводит к 100%-ной вероятности патологического изменения соответствующего белка. В то же время 50%

нормального белка у гетерозиготных носителей могут частично обеспечивать необходимую функцию. Патологические состояния у гетерозигот выражены без ущерба для здоровья, и сохранена способность к деторождению.

2) Ген расположен на аутосоме, поэтому и мужчины и женщины могут иметь данный признак с одинаковой вероятностью.

3) Наследование заболевания потомством от больного человека обычно составляет 50%. При браке между больным гетерозиготным носителем и здоровым человеком:

P: Aa × aa;

G: A, a; a, a;

F₁:

Таблица 4.4

Гаметы	A	a
a	Aa	a
a	Aa	a
	50% больны	50% здоровы

Здоровые члены семьи имеют здоровое потомство.

4) Браки двух гетерозиготных носителей аномального аутосомно-доминантного гена встречаются редко. Вероятность рождения больного ребенка у таких родителей составляет 75%:

P: Aa × Aa;

G: A, a; A, a;

F₁:

Таблица 4.5

Гаметы	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa — 25%

5) Характерна неполная пенетрантность. *Пенетрантность* — это частота проявления гена у носителей данного гена. Пенетрантность может быть полной (100%)

и неполной, если действие гена проявляется не у всех его носителей. Она выражается в процентах и вычисляется как часть особей, страдающих конкретным заболеванием, по отношению к людям, у которых присутствует соответствующий ген. Пенетрантность редко составляет 100%. В такой ситуации у имеющего определенный ген человека обязательно регистрируется конкретное патологическое изменение. Однако для большинства ауто-сомно-доминантных заболеваний характерна неполная пенетрантность. Например, для ретинобластомы она составляет 90%. В случае неполной пенетрантности здоровые люди, родители которых страдали ауто-сомно-доминантным заболеванием, могут иногда иметь больных детей.

- 6) Варьирующая экспрессивность. *Экспрессивность* — это качественная характеристика степени выраженности признака, а в случае заболевания она выражает степень тяжести его течения. Она очень варьируется при ауто-сомно-доминантных болезнях у разных пациентов, даже если они являются родственниками. Так, человек с очень легким течением патологического процесса может иметь тяжелобольного ребенка.
- 7) Различный возраст начала заболевания. Многие ауто-сомно-доминантные заболевания возникают не с момента рождения, а спустя годы, некоторые даже с 40–50 лет (например, хорея Гентингтона).

Ауто-сомно-рецессивный тип наследования менделирующих признаков у человека:

- 1) Ген расположен на аутосоме, следовательно, мужчины и женщины могут иметь данный признак с одинаковой вероятностью.
- 2) Действие ауто-сомно-рецессивного гена реализуется во внешнем признаке, только если он находится в гомозиготном состоянии. При этом на матрице такого гена либо совсем не образуется белок, либо этот полипептид не в состоянии осуществлять свои функции. Поэтому ауто-сомно-рецессивные заболевания характеризуются дебютом в раннем возрасте, тяжелым течением и высо-

кой летальностью. В основном это болезни детского возраста, и такие пациенты редко могут иметь потомство. Гетерозиготные носители аутосомно-рецессивного гена практически не отличаются от гомозиготы по альтернативному доминантному аллелю. Только тщательное специальное обследование может обнаружить у таких людей некоторые патологические особенности.

- 3) В большинстве случаев рождение ребенка с аутосомно-рецессивным заболеванием происходит от здоровых родителей, если они оба являются гетерозиготными носителями аномального гена. Такие патологические нарушения фиксируются у детей в одной семье. Риск рождения больного ребенка в таком браке составляет 25%, а здорового — 75%:

P: Aa × Aa;
 G: A, a; A, a;
 F₁:

Таблица 4.6

Гаметы	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa — 25%

- 4) Дети с аутосомно-рецессивными заболеваниями чаще регистрируются в семьях, в которых родители состоят в родственном браке, так как у них значительно выше вероятность совпадения наследственной информации, в том числе — аномальных генов.
- 5) В браке пациента с аутосомно-рецессивным заболеванием со здоровым человеком, который не является его родственником, все дети обычно здоровы. Это связано с очень низкой вероятностью носительства такого же аномального гена у здорового супруга. Обычно он будет гомозиготой по альтернативному доминантному нормальному аллелю. Все потомки такого брака окажутся здоровыми гетерозиготными носителями аномального гена:

P: aa × AA;

G: a; A;

F₁: Aa.

Также если родитель больного с аутосомно-рецессивным заболеванием вступит в новый брак с человеком, который не является его родственником, все дети в новой семье обычно оказываются здоровыми. Но половина из них будут гетерозиготными носителями:

P: Aa × AA;

G: A, a; A, A;

F₁:

Таблица 4.7

Гаметы	A	a
A	AA	Aa
A	AA	Aa
	50%	50%

Таким образом, аутосомно-рецессивный ген может передаваться во многих поколениях, не проявляясь во внешнем признаке. Каждый человек является гетерозиготным носителем 3–5 аутосомно-рецессивных генов тяжелых наследственных заболеваний, не подозревая этого. Сегодня часто только рождение больного ребенка показывает, какое заболевание скрыто в генах у родителей, так как до этого события подобная патология в таких семьях обычно не регистрируется.

- 6) Крайне редко встречаются браки двух гомозигот по одному аутосомно-рецессивному аллелю. В такой семье будут рождаться только исключительно пораженные дети.
- 7) Иногда возможны браки между гомозиготным и гетерозиготным носителями одного аномального гена. Чаще это регистрируется при кровнородственных браках. В таких семьях вероятность рождения больного ребенка составит 50%, как при аутосомно-доминантных заболеваниях. Поэтому такие случаи называют *псевдоминированием*.

P: aa × Aa;
 G: a, a; A, a;
 F₁:

Таблица 4.8

Гаметы	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

8) Клинические проявления аутосомно-рецессивных заболеваний, как правило, достаточно однородны у братьев и сестер. Однако экспрессивность таких патологических состояний сильно варьирует у пациентов из разных семей. Пенетрантность аутосомно-рецессивных заболеваний практически всегда составляет 100%.

Наследования, сцепленные с полом. Гены признаков, характеризующихся сцепленным с полом наследованием, располагаются на половых хромосомах. Y-хромосома содержит 19 генов, большинство из которых отвечает за формирование мужских половых органов. Немногочисленные признаки, контролируемые этими генами, передаются отцом всем его сыновьям, но не дочерям.

X-хромосома включает более 400 генов, отвечающих за различные признаки организма. Поэтому основное значение для медицинской генетики имеет наследование, сцепленное с X-хромосомой, которое различается в зависимости от доминантности или рецессивности анализируемого гена.

Чаще встречается **X-сцепленный рецессивный тип наследования**, который имеет следующие характеристики:

1) При этом рецессивный патологический ген расположен в X-хромосоме. В такой ситуации больными в основном являются только мужчины, так как они имеют только одну X-хромосому и оказываются гемизиготными по аномальному гену. Женщины же обычно остаются здоровыми, даже будучи гетерозиготными носителями аномального гена. Лишь при тщательном лабораторном обследовании у них можно выявить минимальные

патологические изменения. В результате в семьях, в которых регистрируется X-сцепленное рецессивное заболевание, больными оказываются мужчины, но передается оно по материнской линии.

- 2) Если женщина, являющаяся гетерозиготным носителем аномального гена, вступает в брак со здоровым мужчиной, то половина ее сыновей будут больны, а половина дочерей окажутся тоже гетерозиготами:

X^0 — X-хромосома с аномальным рецессивным геном;

X — X-хромосома с нормальным геном;

P: $TXX^0 \times UXY$;

G: X, X^0 ; X, Y

F_1 :

Таблица 4.9

Гаметы	X	X^0
X	♀XX здорова	♀ XX^0 здорова
Y	♂XY здоров	♂ X^0Y болен

- 3) У больного мужчины и женщины, не имеющей аномального гена, все дети будут здоровы, но дочери станут носительницами, так как от своего отца они обязательно унаследуют его X-хромосому. Сыновья этого мужчины, получая от него только Y-хромосому, не будут иметь данного заболевания:

P: $TXX \times UX^0Y$;

G: X, X; X^0 , Y;

F_1 :

Таблица 4.10

Гаметы	X	X
X^0	♀ XX^0	♀ XX^0
Y	♂XY	♂XY

- 4) Рождение больной девочки возможно в случае заболевания отца и гетерозиготного носительства соответствующего аномального гена у матери. Подобные браки

встречаются крайне редко и обычно являются родственными. Независимо от пола половина детей таких родителей оказываются больными:

P: $TXX^0 \times UX^0Y$;

G: X, X^0 ; X^0 , Y;

F₁:

Таблица 4.11

Гаметы	X	X^0
X^0	♀ XX^0	♀ $X^0 X^0$
Y	♂ XY	♂ $X^0 Y$
	50% здоровы	50% больны

Девочки в такой семье либо больны из-за гомозиготности по аномальному гену, либо здоровы, но являются гетерозиготными носительницами. Вероятность заболевания для братьев этих девочек также составляет 50%.

Сцепленный с X-хромосомой доминантный тип наследования регистрируется только при некоторых заболеваниях и имеет следующие признаки:

- 1) В этом случае аномальный ген также расположен в X-хромосоме, но является доминантным. Следовательно, патологическое состояние, которое он вызывает, проявляется не только у гемизиготных мужчин, но и у гетерозиготных женщин и передается из поколения в поколение.
- 2) Единственное отличие от аутосомно-доминантного типа наследования выявляется при анализе потомства больного отца. В таких семьях все дочери имеют соответствующее заболевание, так как обязательно получают от отца X-хромосому, содержащую аномальный ген. В то же время все сыновья будут здоровы, поскольку унаследуют только Y-хромосому:

X^0 — X-хромосома с аномальным геном.

X — X-хромосома с нормальным геном.

P: TXX × UX⁰Y;
 G: X, X; X⁰, Y;
 F₁:

Таблица 4.12

Гаметы	X	X
X ⁰	♀ X ⁰ X больна	♀ X ⁰ X больна
Y	♂ XY здоров	♂ XY здоров

3) Если в семье больна мать, то заболевание обнаруживается у 50% детей независимо от их пола:

P: X⁰X × XY;
 G: X⁰, X; X, Y;
 F₁:

Таблица 4.13

Гаметы	X ⁰	X
X	X ⁰ X	XX
Y	X ⁰ Y	XY
	50% больных	50% здоровы

В результате в семьях, в которых наследуется X-сцепленное доминантное заболевание, больных женщин оказывается в два раза больше, чем больных мужчин.

4) При патологических состояниях, передающихся в соответствии с X-сцепленным доминантным типом наследования, мужчины часто имеют более тяжелое нарушение состояния здоровья, так как у них отсутствует компенсирующее влияние нормального аллеля. В некоторых случаях поражение плодов мужского пола оказывается настолько сильным, что это приводит к их внутриутробной гибели. В таких семьях заболевание обнаруживается только у женщин, но регистрируются повторные случаи спонтанных аборт и мертворождений.

Y-сцепленное, или голандрическое, наследование

Y-хромосома играет решающую роль в формировании пола у человека. В случае ее отсутствия или отсутствия в ее составе детерминирующих пол генов дальнейшая дифференцировка происходит по женскому пути независимо от числа X-хромосом. Y-хромосома человека содержит всего лишь 1,6% ДНК гаплоидного генома.

Все гены Y-хромосомы можно разделить на 3 группы: *первая группа* — гены псевдоаутосомных областей, идентичные в X- и Y-хромосомах. Мутации в генах этой группы нарушают конъюгацию гоносом в мужском мейозе, приводя к бесплодию; *вторая группа* — включает 10 X-Y гомологичных генов, локализованных в нерекombинирующих областях Yr и Yq. Эти гены экспрессируются во многих тканях, в том числе в яичках и простате; *третья группа* — 11 Y-специфичных генов, располагающихся в нерекombинирующих областях Yr и Yq. Продукты этих генов играют роль в выполнении функции протеинкиназ и фосфатаз.

В настоящее время в Y-хромосоме выявлена локализация 92 генов, характеризующихся *голандрическим типом наследования* и определяющих развитие семенников, процессы сперматогенеза, контролирующих интенсивность роста, определяющих оволосение ушной раковины, формирование средних фаланг кистей и другие признаки. Y-сцепленные заболевания возникают вследствие новых мутаций. Признак, гены которого локализованы в Y-хромосоме, передается от отца к сыновьям и только им.

Неменделевское наследование

При медико-генетическом консультировании встречаются случаи, когда моногенную патологию нельзя объяснить основными закономерностями менделевского наследования. На данный период времени считается, что не более половины всех случаев моногенной патологии четко соответствует законам Г. Менделя.

Неменделевская наследственность основана на явлениях эпигенетической изменчивости, при которой, в отличие от мутационной изменчивости, не изменяется генетический материал, и имеет наследуемые обратимые изменения генотипа.

Практическое значение неменделевского наследования имеет особое значение: митохондриальная, или цитоплазматическая, наследственность; болезни, связанные с экспансией тринуклеотидных повторов, и феномен геномного импринтинга.

Митохондриальная, или цитоплазматическая, наследственность. Митохондриальный геном представлен в виде кольцевой молекулы ДНК, содержащей 16 569 тыс. пар оснований. В настоящее время описано около 30 различных заболеваний, при которых обнаружены мутации митохондриальной ДНК. Поскольку митохондрии наследуются ребенком от матери с цитоплазмой ооцитов (в зрелых спермиях присутствуют только 4 митохондрии), то митохондриальный тип наследования будут характеризовать два основных признака:

- заболевание передается только от матери всем детям независимо от пола ребенка;
- больные отцы не передают заболевание ни сыновьям, ни дочерям — все дети будут здоровыми и передача заболевания прекращается.

Согласно этому типу наследуются атрофия зрительного нерва Лебера, митохондриальная миоэнцефалопатия, синдром Кернса—Сейра и некоторые другие заболевания. Гены митохондрий кодируют различные ферменты дыхательной цепи в клетках. Таким образом, они принимают участие в энергетических процессах, где выполняют довольно универсальные функции и экспрессируются во многих тканях, особенно в нервной и мышечной системе, чем и обуславливается многообразие клинических проявлений митохондриальных наследственных болезней: миопатия, судороги, офтальмоплегия, нарушение сердечного ритма, а также поражение печени и почек.

Генотип и фенотип

Генотипом называют совокупность генов организма, характеризующую данный организм. Генотип проявляется во внешних признаках, формируется в момент образования зиготы и не меняется в течение жизни. У представителей одного вида имеется большое разнообразие генотипов, которое обеспечивается процессами независимого распределения хромосом в мейозе, кроссинговером и случайным сочетанием половых клеток при оплодотворении.

Фенотип — совокупность всех внешних признаков организма, проявляющихся в результате действия генов в определенных условиях среды, его структура и функции. Он является результатом сложного взаимодействия между генотипом и внешней средой. Фенотип может меняться под влиянием самых разных факторов. При полном генотипическом сходстве людей не обеспечивается идентичность их фенотипов, если такие люди оказываются под влиянием различных факторов внешней среды. Люди, обладающие одинаковым, хотя бы по одному признаку, фенотипом, могут иметь несовпадающие по соответствующему гену генотипы. Так, все гетерозиготные носители рецессивного аномального гена и гомозиготы по нормальному аллелю этого же гена будут здоровы. Генотип организма не определяет фенотип.

4.4. Множественные аллели.

Наследование групп крови

В диплоидном организме каждый признак контролируется одним геном, который представлен одной из двух аллельных форм. Известно немало примеров, когда один признак проявляется в нескольких различных формах, контролируемых тремя и более аллелями. В таких случаях говорят о *множественных аллелях* — разновидностях одного гена, отвечающих за фенотипическое проявление одного признака.

Целый ряд признаков у человека определяется множественными аллелями.

Наследование системы групп крови АВ0 человека контролируется множественными аллелями. Группа крови контролируется аутосомным геном. Лocus этого гена обозначается буквой I от слова «изогемагглютиноген», а три его аллеля буквами А, В и 0. Аллели I^A и I^B доминантны в одинаковой степени, а аллель I⁰ рецессивен по отношению к ним обоим, и наследуются они как аутосомные менделирующие признаки.

Группы крови определяются антигенами, расположенными на эритроцитах. *Антигены* — это высокомолекулярные вещества, характеризующие индивидуальную принадлежность тканей и располагающиеся на поверхности клеток. Попадание в организм чужеродных антигенов провоцирует начало иммунологического процесса, выработку антител.

Наибольшее значение для медицинской практики имеют антигены систем групп крови АВ0 и резус-фактора. Систему АВ0 составляют 3 антигена и 2 естественных антитела — агглютинины альфа и бета.

Система групп крови АВ0

Группы крови, входящие в эту систему, определяются сочетанием расположенных на эритроцитах антигенов А или В, которые являются гликопротеидами. Выделяют четыре группы крови системы АВ0:

Группа 0(I) — в эритроцитах нет агглютиногенов А и В, на эритроцитах имеются агглютинины альфа и бета.

Группа А(II) — на эритроцитах содержится агглютиноген А, в сыворотке — агглютинин бета.

Группа В(III) — на эритроцитах содержится агглютиноген В, в сыворотке — агглютинин альфа.

Группа АВ(IV) — на эритроцитах содержатся агглютиногены А и В, в сыворотке агглютининов нет (0).

К настоящему времени известно около 300 эритроцитарных антигенов. После агглютиногенов А и В второе место по ее антигенности (способности вызывать выработку антител) занимает антиген D системы резус.

Система АВ0 определяется тремя аллельными генами, которые расположены на длинном плече 9-й хромосомы и обозначаются I^0 , I^A , I^B .

Первая группа крови человека 0 (I) — это гомозигота по аллелю $I^0(I^0I^0)$.

Вторая группа крови А (II) — обнаруживается как при гомозиготности организма по гену $I^A(I^AI^A)$, так и гетерозиготности с геном $I^0(I^AI^0)$.

Третья группа В (III) — также возникает при двух вариантах генотипа человека: $I^B I^B$ и $I^B I^0$.

Четвертая группа крови АВ (IV) — формируется при одновременном наличии в организме обоих доминантных аллельных генов: $I^A I^B$.

Примеры наследования групп крови системы АВ0:

1. Если родители имеют: один — 0 (I), а другой АВ (IV) группы крови, то у детей будет или А (II), или В (III) группа крови:

- $I^0 I^0 \times I^A I^B$;
- $I^0, I^0; I^A, I^B$;
- $I^AI^0, I^AI^0, I^BI^0, I^BI^0$;

А (II) А (II) В (III) В (III).

2. Если родители будут гетерозиготами по А (II) и по В (III) группе крови, их дети унаследуют любую из возможных 4 групп этой системы:

- $I^AI^0 \times I^BI^0$;
- I^A, I^0 ;
- I^B, I^0 ;
- $I^0I^0, I^AI^0, I^BI^0, I^AI^B$;

0 (I) А (II) В (III) АВ (IV).

3. Если родители являются гомозиготами по А (II) и по В (III) группам, то все их дети окажутся с АВ (IV) группой:

- $I^A I^A \times I^B I^B$;
- $I^A I^A; I^B I^B$;
- $I^A I^B$;

АВ (IV).

В наследовании групп крови системы АВ0 исключением является «бомбейский феномен». В этих случаях у людей, в генотипе которых присутствуют I^A и I^B гены, они фенотипически не проявляются. Причина этого явления — наличие у таких индивидов другой пары генов — супрессоров, подавляющих проявление аллелей системы АВ0. Этот феномен встречается в основном среди индусов и очень редко у представителей других национальностей.

Система резус-фактора крови, открытая в 1940 г. К. Ландштейнером и А. Винером, имеет также большое значение.

Резус-фактор — это антигенный белок липопротеид, расположенный на мембранах эритроцитов у 85% людей. Именно по наличию или отсутствию антигена D (резус-фактор Rh_0D) традиционно выделяют *резус-положительных* ($Rh+$) и *резус-отрицательных* ($Rh-$). У 15% людей резус-фактора нет, такая кровь называется резус-отрицательной. Резус-положительная и резус-отрицательная кровь может быть у лиц с любой группой крови.

В настоящее время известны три пары неаллельных генов, расположенных близко друг к другу на 1-й хромосоме и контролирующих фенотипическое проявление резус-фактора. Однако для определения вероятности наследования часто бывает достаточно расценивать резус-фактор как простой менделирующий признак, за который отвечает одна пара аллельных генов. Тогда человек с $Rh-$ группой крови будет гомозиготой по рецессивному аллелю (dd). Если же регистрируется $Rh+$ принадлежность крови, то возможна как гомозиготность по доминантному гену (DD), так и гетерозиготность (Dd).

Например, при резус-отрицательной крови женщины и мужчины, гомозиготного по резус-положительной группе крови, потомки окажутся с $Rh+$ кровью:

- $dd \times DD$;
- $d, d; D, D$;
- Dd — ($Rh+$).

Если один из родителей гетерозиготный, а другой с резус-отрицательной группой крови, их дети с равной вероятностью могут родиться как с Rh⁺, так и Rh⁻ группами крови:

- dd × Dd;
- d, d; D, d;
- Dd, Dd, dd, dd;
- Rh⁺ Rh⁺ Rh⁻ Rh⁻.

4.5. Хромосомные карты человека

Расшифровка генома человека к 2003 г. позволила упростить процедуру картирования и процесс построения физических карт. Но знания первичной структуры ДНК не достаточно для определения той или иной нуклеотидной последовательности. Сформирована новая программа «Геном человека» — *функциональная геномика*.

До конца 60-х гг. XX в. у человека были известны лишь три аутосомные и X-хромосомная группы сцепления. После появления новых методов, таких как генетический анализ соматических гибридных клеток, морфологические варианты и аномалии хромосом, гибридизация нуклеиновых кислот и другие, появилась возможность описать все 25 групп сцепления у человека. Открытия Т. Моргана создали основу для определения мест расположения генов и оценки расстояния между ними. Расстояние между генами измеряется частотой кроссинговера, выраженной в процентах, т. е. отношением количества особей, которые унаследовали только один ген, к числу тех, у кого были представлены совместно оба гена.

Если частота рекомбинаций между генами равна 3% кроссинговера (3 сантиморганиды), то они обычно передаются потомкам сцепленно. Если эта цифра равна 40% кроссинговера, то это означает, что гены наследуются независимо друг от друга.

Одна из основных целей исследования генома человека — построение точной и подробной карты каждой хромосомы.



Рис. 4.4. Карта 22-й хромосомы человека

Хромосомные карты строятся путем оценки расположения и расстояния между генами (рис. 4.4).

Карта генома — это схема, определяющая хромосомную принадлежность и взаиморасположение (порядок и расстояние) генов и других компонентов.

На генетической карте хромосомы, отрезке прямой, указывается порядок расположения генов относительно друг друга и расстояние между ними в сантиморганидах. В зависимости от разрешающей способности выделяют *мелкомасштабные карты* с низким уровнем разрешения — картина дифференциального окрашивания хромосом или генетические карты с расстоянием между соседними маркерами в 7–10 Мб (мегабаз), и *крупномасштабные* — полная последовательность нуклеотидов. Для построения генетической карты сначала устанавливают группы сцепления генов по анализу распределения признаков в семьях. Для составления карты можно взять любой признак — цвет глаз или размер фрагментов ДНК. Затем группы сцепления генов соотносят с определенными участками на хромосомах.

Размер генома человека примерно равен 3164,7 м.п.н. При сопоставлении этой величины с общей длиной гаплоидного

набора молекулы ДНК можно установить, что 1 сМ примерно равна 1 000 000 пар нуклеиновых оснований.

К настоящему времени для всех хромосом человека построены мелкомасштабные генетические карты с расстоянием между соседними маркерами в 7–10 миллионов пар оснований, или 7–10 Мб, 1 Мб = 1 млн пар оснований. Современные сведения о генетических картах человека содержат информацию о более чем 50 000 маркеров. Таким образом, они находятся в среднем на расстоянии десятков тысяч пар оснований друг от друга и между ними расположено несколько генов. Подробные карты имеются для многих участков, но все же большая



Рис. 4.5. Карта 3-й хромосомы человека

часть генов еще не идентифицирована и не локализована. К 2005 г. идентифицировано более 22 000 генов и около 11 000 генов картированы на отдельных хромосомах.

К настоящему времени определено расположение около 6 000 локусов генома человека, которые могут наследоваться в соответствии с законами Менделя, из них 1 000 — это гены, определяющие заболевания, 11 000 генов отнесены к группам сцепления. Неожиданным оказалось обнаружение необычно большого числа генов на хромосоме 19 (более 1 400), что превышает число генов (800), известных на самой большой хромосоме человека 1.

Митохондриальная ДНК представляет собой небольшую кольцевую молекулу длиной 16 569 пар оснований. В отличие от ДНК ядерного генома она не связана с белками, а существует в «чистом» виде.

В митохондриальных генах отсутствуют интроны, а промежутки между генами невелики. Такая небольшая молекула содержит 13 генов, кодирующих белки, и 22 гена транспортных РНК. Митохондриальная ДНК полностью расшифрована, и на ней выявлены все структурные гены.

Исследование генома человека открывает путь молекулярной медицине, которая обеспечит диагностику, лечение и профилактику наследственных и ненаследственных болезней с помощью генов. Основой такой медицины являются: индивидуальность каждого человека, обусловленная уникальностью его генома, профилактическая направленность всех программ на раннее предупреждение заболевания.

В 1990 г. была разработана международная программа «Геном человека». В 2003 г. она была завершена. Выполнение программы «Геном человека» позволило полностью расшифровать первичную структуру ДНК, идентифицировать все гены человека и начать решение глобальных проблем человечества, связанных с охраной его генофонда.

Понятие о полигенном наследовании

Многие признаки организма представляют собой результат совместного действия различных генов. Эти гены образуют особый генный комплекс, называемый *полигенной системой*. Несмотря на то что вклад каждого гена, входящего в эту систему, очень мал, чтобы оказать влияние на фенотип, бесконечное разнообразие, создаваемое совместным действием этих генов, составляет генетическую основу *непрерывной изменчивости*.

Для основной части как нормальных, так и патологических признаков человека типично большое количество возможных вариантов фенотипа. При этом очень трудно зафиксировать отдельный вариант фенотипа. Обычно эти признаки имеют количественные характеристики. К ним относятся, например, цвет кожи, рост, масса тела и т. д.

Если влияние каждого гена из такой группы на признак является примерно одинаковым, то говорят об их аддитивном действии. В такой ситуации распределение фенотипических особенностей среди представителей одной популяции обычно соответствует «нормальному», т. е. унимодальному, в отличие от бимодального для менделирующих генов. Обычно степень фенотипической выраженности признака зависит от числа доминантных аллелей в этой группе генов. Чем их больше, тем ярче фенотипическое проявление. Например, окраска кожи контролируется совокупностью из 3 или 4 пар генов, каждая из которых имеет примерно одинаковое влияние на цвет. Чем больше доминантных аллелей среди этих генов, тем темнее кожа человека. Если все аллели являются доминантными (A_1A_1 , A_2A_2 , A_3A_3), то окраска может оказаться черной. В то же время сочетание в организме только рецессивных аллелей (a_1a_1 , a_2a_2 , a_3a_3) определяет очень светлую кожу человека. Большинство людей имеют промежуточную окраску кожи, так как являются гетерозиготами по этим аллелям.

Достаточно часто отдельные гены могут иметь большее значение для формирования полигенного признака, чем другие

из этой же группы. Такие «главные гены» передаются как менделирующие признаки, но проявляют свое действие совместно с другими генами. Вероятность наследования полигенного признака обычно зависит от степени родства между людьми. Так, ребенок, получая от отца половину его генетического материала, имеет больше возможности унаследовать от него специфическое сочетание генов, определяющих полигенный признак, чем внук — от своего деда.

Важнейшей особенностью полигенных признаков является зависимость их проявления от действия факторов внешней среды, которые могут значительно изменять их фенотипические характеристики.



Контрольные вопросы и задания

1. Какова сущность законов наследования признаков у человека?
2. К какому скрещиванию — моногибридному или дигибридному — относится закон независимого наследования признаков?
3. Что такое генотип и фенотип? Каково их взаимоотношение?
4. Какие типы взаимодействия существуют между генами, определяющими один и тот же признак?
5. Дайте определение полному и неполному доминированию.
6. Что такое кодоминирование?
7. Как проявляется комплементарность и эпистаз?
8. Как называется феномен, при котором один ген оказывает влияние на проявление нескольких признаков?
9. Что такое пенетрантность?
10. Всегда ли гены, расположенные в одной хромосоме, наследуются вместе (сцепленное наследование)?
11. Чем характеризуется митохондриальный тип наследования?
12. Каковы критерии голландрического типа наследования?



5.1. Понятие о популяции

Популяционная генетика изучает генетическое разнообразие в популяциях и закономерности наследственных изменений, происходящих в ряду поколений.

Отдельно взятая особь имеет неизменный на протяжении жизни генотип, поэтому она не может рассматриваться как элементарная эволюционирующая единица. В качестве таковой выступает *популяция* — группа особей одного вида, которая в течение длительного времени населяет ареал, скрещивающихся между собой, не имеющих внутри себя изоляционных барьеров и отделенная от соседних групп этого вида той или иной формой изоляции. Эволюционные изменения, происходящие в отдельных популяциях, могут распространяться по всему ареалу обитания вида, но не затрагивают популяции других видов.

Вид — это более высокая таксономическая единица, представленная совокупностью популяций. В основе определения понятия «вид» лежит возможность скрещивания. К разным видам относятся особи, которые полностью генетически изолированы друг от друга репродуктивными барьерами. Все человечество, несмотря на межрасовые различия, относится к одному биологическому виду *Homo sapiens*.

Генофонд — суммируется из всего многообразия генов и аллелей, имеющихся в популяции, размножающейся половым путем. Состав генофонда из поколения в поколение может постоянно изменяться. Новые сочетания генов образуют уникальные генотипы, которые в форме фенотипов подвергаются

влиянию факторов среды, производящих непрерывный отбор, определяющих, какие гены будут переданы последующему поколению. Таким образом, популяция, генофонд которой постоянно изменяется, претерпевает эволюционное изменение

В 1908 г. английский математик Г. Харди и австрийский врач В. Вайнберг независимо друг от друга показали, что менделевские закономерности наследования сами по себе не изменяют частот аллелей в популяции. Этот вывод называется **законом Харди—Вайнберга**: в бесконечно большой популяции диплоидных организмов, в которой наследование определяется одним аутосомным диаллельным локусом, осуществляется случайное скрещивание (панмиксия), при отсутствии мутаций, отбора и миграции частоты генов остаются неизменными из поколения в поколение, т. е. при определенных условиях, не изменяющих частоты аллелей, популяция имеет определенные соотношения особей с доминантными и рецессивными признаками, при этом частоты аллелей остаются неизменными в ряду поколений.

В популяции все ее члены не только в той или иной степени связаны родственными узами, но и в значительной степени доступны друг другу как брачные партнеры. Частичная репродуктивная изоляция отдельных популяций обусловлена их географической разобщенностью. При полной случайности внутрипопуляционных скрещиваний говорят о *панмиксии*, что оправдано случайностью скрещиваний для построения теорий эволюции частот менделирующих признаков.

Для панмиктических популяций справедливы определенные соотношения, связывающие частоты аллельных генов (закон Харди—Вайнберга). Более того, предположение о случайности скрещиваний позволяет рассматривать генотипы всех особей, образующих популяцию, как единую совокупность генов, отвлекаясь при этом от их носителей. Считается, что панмиктическая популяция имеет единый генофонд.

Исключение составляют половые хромосомы и локализованные на них гены, которые представлены в одном экземпляре.

5.2. Частоты аллелей и частоты генотипов

Известно, что каждый физический признак определяется одним или несколькими генами. Каждый ген может существовать в нескольких различных формах, которые называют *аллелями*. Число организмов в данной популяции, несущих конкретный аллель, определяет частоту данного аллеля (гена). Например, у человека частота доминантного аллеля, определяющего нормальную окраску кожи и волос человека, равна 99%, тогда как рецессивный аллель, определяющий отсутствие пигментации (альбинизм), встречается с частотой 1%. В популяционной генетике частоту аллелей или генов выражают в десятичных дробях. В данном случае частота доминантного аллеля равна 0,99, а частота рецессивного аллеля альбинизма — 0,01. Общая частота аллелей составляет 1,0.

Аллели можно обозначать буквами. Буквой **N** обозначают доминантный аллель (нормальная пигментация), а буквой **n** — рецессивный аллель.

Для выражения частоты, с которой два аллеля, доминантный и рецессивный, встречаются в генофонде данной популяции, заимствованы у математики два символа — **p** и **q**, где **p** — частота доминантного, а **q** — частота рецессивного аллеля.

$$p + q = 1.$$

$$p = 0,99, \text{ а } q = 0,01. \quad 0,99 + 0,01 = 1.$$

Зная частоту одного аллеля, можно определить частоту другого аллеля. Например, частота рецессивного аллеля 20%, или 0,20, тогда частота доминантного аллеля составит:

$$p + q = 1.$$

$$p + 0,20 = 1 \quad p = 1 - 0,20 = 0,80 \quad p = 0,80$$

В итоге частота доминантного аллеля равна 0,80, или 80%.

В любой популяции существует изменчивость в отношении многих признаков и определяющих их локусов. Например, каждый человек может иметь один из трех возможных генотипов по группе крови MN:

1. Гомозиготный генотип MM.

2. Гетерозиготный генотип MN.

3. Гомозиготный генотип NN.

Чаще всего встречаются люди с гетерозиготным генотипом MN, обладатели же гомозиготных генотипов MM или NN встречаются приблизительно в два раза реже. Вот точные данные (по В.А. Шевченко), полученные при обследовании белого населения США:

$$P_{MM} = 0,292 \text{ (или 29,2\%),}$$

$$P_{MN} = 0,496 \text{ (или 49,6\%),}$$

$$P_{NN} = 0,212 \text{ (или 21,2\%).}$$

Буква P обозначает частоту встречаемости соответствующего генотипа. Для других популяций соотношение частот генотипов может быть совершенно иным, но отнюдь не произвольным.

Например, вряд ли существует популяция с распределением частот генотипов 20%, 70%, 10%. Дело в том, что в популяциях со случайным скрещиванием для любого локуса характерна закономерность:

$$P_{MN} = \sqrt{P_{MM} \cdot P_{NN}}.$$

Действительно, рассматривая распределение людей по группам крови, мы видим:

$$P_{MN} = \sqrt{P_{MM} \cdot P_{NN}} = \sqrt{0,292 \cdot 0,212} = 0,498 = P_{MN}.$$

Это проявление так называемого закона Харди–Вайнберга, согласно которому при случайном скрещивании частоты генотипов неизменны в поколениях и удовлетворяют соотношению, имеющему вид пропорции:

$$P_{MM} : P_{MN} : P_{NN} = p^2 : 2pq : q^2,$$

где p и q — частоты встречаемости генов M и N в генофонде популяции. Частоты генов (аллелей) можно оценить по частоте генотипов следующим образом. Все особи с генотипом MM производят гаплоидные половые клетки, несущие ген M. Кроме них такие же половые клетки с вероятностью 1/2 производят гетерозиготные особи MN. Поэтому частота гена M равна:

$$p = P_{MM} + P_{MN} / 2 = 0,292 + 0,496 / 2 = 0,54.$$

Частота же гена N равна:

$$q = P_{NN} + P_{MN} / 2 = 0,212 + 0,496 / 2 = 0,46.$$

Правильность вычислений можно контролировать равенством:

$$p + q = 1.$$

Таковы частоты генов в текущем поколении. При образовании потомства любая яйцеклетка с вероятностью 0,54 несет ген M. Если скрещивания случайны, то она с вероятностью 0,54 сливается с гаметой типа M, и с вероятностью 0,46 с гаметой типа N. Таким образом, частота генотипов MM в следующем поколении равна:

$$p^2 = 0,54^2 = 0,292.$$

Точно так же частота потомков типа NN равна:

$$q^2 = 0,46^2 = 0,212.$$

Гетерозиготы в потомстве образуются в двух случаях: яйцеклетка типа M оплодотворяется сперматозоидом типа N, либо наоборот. Это соответствует сумме вероятностей

$$pq + qp = 2pq = 2 \cdot 0,54 \cdot 0,46 = 0,496$$

Для рассмотренной популяции частоты генотипов потомства в точности равны частотам генотипов родителей. В этой ситуации говорят, что популяция находится в равновесии, имея в виду неизменность частот генотипов в последующих поколениях. Популяция является равновесной, если частоты генотипов MM, MN и NN находятся в соотношении $p^2 : 2pq : q^2$. Действительно, в этом случае частоты генов M и N равны, соответственно:

$$P_{MM} + P_{MN} / 2 = P^2 : 2PQ / 2 = P(P + Q) = P$$

$$P_{MM} + P_{MN} / 2 = P^2 : 2PQ / 2 = Q(P + Q) = Q,$$

а частоты генотипов в следующем поколении по-прежнему находятся в соотношении $p^2 : 2pq : q^2$.

5.3. Закон Харди–Вайнберга.

Частоты генов в поколении потомков

Рассмотрим популяцию, которую мы приводили в качестве примера «невозможной» (см. гл. 5.2). Пусть в исходном поколении частоты генотипов MM, MN и NN равны 20%, 70% и 10% соответственно. Тогда частоты генов M и N равны:

$$p = 0,2 + 0,7 / 2 = 0,55; \quad q = 0,1 + 0,7 / 2 = 0,45.$$

Частоты особей с различными генотипами в следующем поколении составят:

$$P_{MM} = p^2 = 0,55^2 = 0,3025;$$

$$P_{MN} = 2pq = 2 \cdot 0,55 \cdot 0,45 = 0,495;$$

$$P_{NN} = q^2 = 0,45^2 = 0,2025.$$

Мы видим, что частоты генотипов в неравновесной популяции резко изменяются за одно поколение (при неизменной частоте генов), в результате чего популяция приходит в равновесие. В дальнейшем частоты генотипов не изменяются в поколениях.

Подытоживая сказанное, можно заключить, что менделевское наследование само по себе не изменяет частоты генов и в условиях случайного скрещивания за одно поколение приводит популяцию в состояние равновесия.

Отметим, что закон Харди–Вайнберга не является законом в том смысле, в котором мы говорим о законах Ньютона или Менделя. Скорее, это несложная математическая теорема, которая вытекает из предположения о случайности скрещиваний. Этот закон неоднократно открывался и переткрывался в начале XX в. Помимо немецкого врача В. Вайнберга и английского математика Г. Харди его формулировали В. Кастл, К. Пирсон и многие другие.

Закон Харди–Вайнберга легко обобщается в случаях произвольного числа аллельных генов. Заметим, что при двух аллелях частоты генотипов вычисляются возведением в квадрат суммы частот генов, которая заведомо равна единице:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1.$$

Аналогичное соотношение справедливо для случая трех и большего числа аллелей. Пусть частоты аллелей A_1 , A_2 и A_3 для некоторого локуса равны соответственно p , q и r . Тогда частоты всех возможных генотипов (A_1A_1 , A_2A_2 , A_3A_3 , A_1A_2 , A_1A_3 , A_2A_3) можно вычислить возведением в квадрат суммы частот аллелей:

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

Этими соотношениями мы воспользуемся при анализе полиморфизма в популяциях человека по группам крови системы АВ0.

Закон Харди–Вайнберга для доминантных генов

Выше мы рассматривали ситуацию, когда все генотипы имеют различное фенотипическое проявление. Это позволяет непосредственно оценить частоты всех возможных генотипических классов. Это возможно, например, при исследованиях полиморфизма белков методом электрофореза. Однако во многих важных случаях невозможно отличить гетерозиготы от гомозигот из-за доминирования одних аллельных генов над другими. В результате частоты генов нельзя оценить непосредственно по частоте генотипов, так что единственной возможностью становится применение закона Харди–Вайнберга. Рассмотрим пример. Альбинизм у человека обусловлен редким рецессивным геном, который мы обозначим как a . Доминирующий аллель нормальной пигментации естественно обозначить как A . Тогда генотип альбиносов будет aa , генотипы нормально пигментированных — AA либо Aa (гетерозигота неотличима от гомозиготы). В европейских странах на каждые 20 000 новорожденных приходится один случай появления ребенка-альбиноса. Это означает, что частота рецессивных гомозигот равна $P_{aa} = 5 \cdot 10^{-5}$. Пусть q — частота гена a . По закону Харди–Вайнберга в равновесном случае имеем $P_{aa} = q^2$, откуда:

$$q = \sqrt{P_{aa}} = \sqrt{5 \cdot 10^{-5}} = 0,007.$$

Частота нормальных генов равна $p = 1 - q = 1 - 0,007 = 0,993$. Теперь можно вычислить неизвестное соотношение гомо- и гетерозигот среди фенотипически нормальных людей:

$$P_{aa} = p^2 = 0,993^2$$

$$P_{aa} = 2pq = 2 \cdot 0,993 \cdot 0,007 = 0,014.$$

Обращает на себя внимание, что доля гетерозиготных носителей гена альбинизма не так уж низка и составляет 1,4% от общей численности популяции. Это проявление общего правила, согласно которому редкие аллели присутствуют в популяции главным образом в гетерозиготном, а не в гомозиготном состоянии. Это положение подтверждается и другим примером: частота людей, страдающих алькаптонурией, равна 1 на 1 млн, в то время как частота носителей этого гена в гетерозиготном состоянии равна 0,002 (приблизительно в 1 000 раз больше).

Яркий пример генетической изменчивости — система групп крови АВ0. Полиморфизм по этому признаку был выявлен в начале нашего века при изучении реакции агглютинации. Антигенные группы крови контролируются тремя аллельными генами I^A , I^B и I^0 . Обозначим соответствующие аллельные частоты как p , q и r . Гены I^A и I^B кодоминантны по отношению друг к другу, но полностью доминируют над геном I^0 . В результате такого взаимодействия (см. табл. 5.1) шесть возможных генотипов оказываются распределенными по четырем фенотипическим классам (группам крови) со следующими частотами.

Таблица 5.1

Генетическая изменчивость в системе групп крови АВ0

Группа крови	Генотипы	Равновесные частоты фенотипов
I (0)	00	r^2
II (A)	AA : A0	$p^2 + 2pr$
III (B)	BB : B0	$q^2 + 2qr$
IV (AB)	AB	$2pq$

Предположим, что в некоторой популяции наблюдаются следующие частоты групп крови:

$$A = 0,45$$

$$B = 0,13$$

$$AB = 0,06$$

$$0 = 0,36$$

Рассчитаем частоты аллелей, предполагая популяцию равновесной. Так как частота группы 0 равна r^2 , частота гена I^0 равна $r = \sqrt{0,36} = 0,6$. Далее заметим, что суммарная частота групп 0 и B равна $r^2 + (q^2 + 2qr) = (r + q)^2 = 0,36 + 0,13 = 0,49$. Откуда $r + q = \sqrt{0,49} = 0,7$. Таким образом, частота гена I^B равна $q = 0,7 - 0,6 = 0,1$. Наконец, частота аллеля I^A равна $p = 1 - (r + q) = 1 - 0,7 = 0,3$.

Встречаемость гена I^B резко различается в популяциях коренного населения из разных регионов мира: от 0,02 (американские индейцы, аборигены Австралии) до 0,24 (жители полуострова Индостан). Существует предположение, что это связано с повышенной устойчивостью людей с определенными группами крови к тяжелым инфекционным заболеваниям, характерным для конкретных регионов.

5.4. Процессы, нарушающие равновесие частот генов в популяциях человека

Закон Харди–Вайнберга — это несложная математическая модель генетической структуры популяции, которая вытекает из предположения о случайности скрещиваний. Этот закон неоднократно открывался и переоткрывался в начале XX в. В реальной жизни существующие популяции подвергаются воздействию факторов, изменяющих частоты аллелей и генотипов в поколениях.

5.5. Естественный отбор.

Приспособленность генотипов и виды отбора

«Естественный отбор — это выживание наиболее приспособленных индивидуумов». Развивая это определение Ч. Дарвина, можно сказать, что естественный отбор — это дифференциальное воспроизведение различных генотипических вариантов. Отбор является важнейшим направляющим фактором эволюции популяций, выражающим некоторый интегральный итог взаимодействия особей или их групп с окружением. Количественной мерой интенсивности процессов отбора может служить относительная *приспособленность*, которая является мерой вклада каждого генотипа в следующее поколение.

Понятие приспособленности включает в себя:

1. Жизнеспособность, то есть вероятность выживания до репродуктивного периода.
2. Оставление потомства носителем конкретного генотипа по сравнению со средней приспособленностью других, то есть количество произведенных потомков — членов популяции.

Упрощая ситуацию, можно сказать, что приспособленность пропорциональна произведению выживаемости на плодовитость. Естественный отбор оценивает лишь суммарную или общую приспособленность, но не ее отдельные компоненты.

Рассмотрим несколько случаев, в которых определение приспособленности достаточно очевидно.

1. Болезнь Тэя—Сакса, вызываемая накоплением в тканях нервной системы человека некоторых липидов (ганглиозидов), приводит к умственной отсталости, слепоте и ранней смерти. Приспособленность индивидуумов с этой болезнью равна нулю (коэффициент отбора равен единице), поскольку они умирают в раннем возрасте.
2. Ахондропластические карлики оставляют в среднем в 5 раз меньше потомства, чем здоровые люди. В этом случае приспособленность $w = 1/5 = 0,2$, а коэффициент отбора $s = 1 - 0,2 = 0,8$.

В случае полиморфизма популяции по некоторому локусу мы имеем дело с тремя генотипами, приспособленности которых в общем случае различны:

Генотипы: AA Aa aa

Приспособленности: w_1 w_2 w_3

Очевидно, что если аллель A доминирует, то следует положить $w_1 = w_2$. Если при этом рецессивная аллель является летальной, то $w_3 = 0$, и $w_1 = w_2 = 1$.

Динамика частот генотипов в последующих поколениях будет целиком зависеть от соотношения между приспособленностями генотипов. В зависимости от того, какой генотип обладает максимальной приспособленностью, различают три варианта отбора:

1. Направленный: $w_1 > w_2 > w_3$. Это отбор против гена a во всех его проявлениях. Результатом будет постепенное вытеснение (элиминация) аллеля a из популяции.
2. Стабилизирующий: $w_1 < w_2 > w_3$. В этой ситуации гетерозиготы обладают селективным преимуществом, что приводит к поддержанию устойчивого полиморфизма в популяции.
3. Дизруптивный: $w_1 > w_2 < w_3$. Для этого случая характерно вытеснение одного из аллелей в зависимости от первоначального соотношения частот генов.

Мутационный процесс

Мутационное давление из-за низкой скорости процесса спонтанного мутирования крайне слабо влияет на распределение популяционных частот аллелей. Под скоростью, или частотой мутирования понимается доля гамет, в которых произошли изменения данного гена. Для высших организмов эта величина не превышает 10^5 – 10^6 на локус за поколение. Если за одно поколение мутирует один аллель из 100 тыс. подобных аллелей, то частота мутирования составляет 1 : 100 000, или 10^{-5} на одну гамету за поколение.

Частота аллеля уменьшается пропорционально частоте мутаций и частоте этого аллеля в популяции. Следовательно,

изменение частоты за поколение будет падать по мере уменьшения частоты аллеля. Если скорость мутирования аллеля составляет 10^{-5} на одну гамету за поколение, то для того, чтобы частота аллеля уменьшилась с 1 до 0,99, потребуется 1 000 поколений, а с 0,5 до 0,49 — 2 000 поколений.

Эволюционное значение мутационного процесса заключается в создании разнообразия аллелей за счет появления новых генов. Однако почти все вновь возникающие мутантные гены селективно отрицательны, например, они обуславливают различные заболевания в гомо- или гетерозиготном состоянии.

Несмотря на низкую частоту мутаций, они непрерывно поставляют в генофонд новые мутантные аллели, даже если они вызывают заболевания. В результате мутационного процесса происходит изменение частот генов.

При доминантных летальных мутациях у особей, несущих такие гены, нет способности к размножению, поэтому эти аллели будут присутствовать в генотипе лишь тех организмов, у которых они возникли в результате мутации в данном поколении. При этом частота доминантных летальных равна скорости мутирования. Однако частота заболеваний при этом будет вдвое выше, так как заболевания проявляются у всех гомо- и гетерозигот по мутантному аллелю.

При рецессивных мутациях ситуация несколько сложнее. Мутационный процесс постоянно, с малой частотой, индуцирует мутантные аллели, которые могут сохраняться в популяции в гетерозиготном состоянии. Отбор элиминирует эти гены лишь при образовании гомозигот. В результате частота рецессивных мутаций быстро достигает равновесного значения. При этом частота соответствующего заболевания равна частоте мутантных гомозигот.

Частота появления новорожденных с фенилкетонурией, обусловленной рецессивным геном, составляет 4 на 100 000, то есть $q^2 = 4 \cdot 10^{-5}$. Поэтому частота этого гена в популяции человека равна $q = \sqrt{4 \cdot 10^{-5}} = 6,3 \cdot 10^{-3}$. Частота соответствующих гетерозигот равна $2pq = 2q = 2 \cdot 6,3 \cdot 10^{-3} = 1,26 \cdot 10^{-3}$.

Таким образом, в среднем около 13 человек из тысячи являются носителями этого аллеля, хотя частота индивидуумов, страдающих фенилкетонурией, составляет всего 4 на 100 000.

Миграции населения

Другим фактором, приводящим к изменению генных частот в популяции, являются миграции населения. Между существующими популяциями человека постоянно происходят миграционные процессы. При миграции особей из одной популяции в другую происходит изменение генетической изменчивости популяции и изменение частот генов и генотипов.

Изменение частоты аллеля пропорционально разности частот в соседних популяциях и доле мигрантов. Эти величины могут быть большими, и частота аллеля вследствие миграции может значительно измениться.

Направленные миграции вызывают привнесение в популяцию «новых» аллелей с индивидами-выходцами из других популяций либо отток конкретных аллелей из популяции с мигрантами. Более интенсивный поток генов, осуществляемый мигрантами, происходит из ближайших популяций. Если мигрантами являются выходцы из удаленных популяций, в донорскую популяцию могут привноситься гены заболеваний, ранее в ней не встречавшихся. В связи с этим перед медицинской генетикой стоит проблема, связанная с диагностикой и лечением «новых» для популяции заболеваний.

Дрейф генов

Дрейфом генов, или генетическим дрейфом, называются изменения частот аллелей в ряду поколений, обусловленные случайными причинами.

Интенсивность этих изменений зависит в первую очередь от численности популяции, точнее, от числа участвующих в размножении особей.

В популяциях при небольших численностях теоретически ожидаемая частота (то есть частота аллеля в родительском

поколении) может существенно отличаться от реально наблюдаемой (то есть от частоты аллеля у потомства). Изменение частоты аллеля будет происходить тем быстрее, чем меньше численность популяции.

Дрейф генов обуславливает высокую частоту аутосомно-рецессивных патологий, самопроизвольное прерывание беременности и другие патологии. Для популяций эта вероятность изменяется в каждом поколении: частота аллеля в данном поколении представляет собой вероятность появления этого аллеля в следующем поколении. Если, например, частота аллеля изменилась от 0,5 до 0,6, то вероятность того, что этот аллель появится в следующем поколении, равна 0,6. Таким образом, изменения частот аллелей за счет дрейфа накапливаются в поколениях. Ясно, что рано или поздно это приведет к тому, что частота аллеля достигнет значения, равного нулю (аллель исчезнет) или единице (исчезнет альтернативный аллель). В последнем случае говорят о **фиксации** аллеля. На этом процесс завершается, так как дальнейшие изменения частоты аллеля невозможны. **Эффект основателя** — одна из форм дрейфа генов. Если небольшая группа индивидуумов покидает большую популяцию и основывает новую популяцию, случайно в ней может оказаться совершенно иная частота аллеля, чем в исходной популяции. В течение первых поколений на новом месте численность популяции остается небольшой, а в этом случае эффекты дрейфа сказываются на ней сильнее. Это может привести к тому, что частота аллеля в новой популяции будет значительно отличаться от частоты в исходной популяции. Эффектом основателя можно объяснить почти полное отсутствие группы крови В среди американских индейцев, когда небольшая группа их предков пересекла Берингов пролив и поселилась отдельно.

В заключение перечислим основные черты генетического дрейфа:

- приводит к случайным колебаниям частот аллелей, которые особенно заметны в малых популяциях; неуклонно снижает генетическую изменчивость популяций, увеличивая частоту гомозигот. Окончательным итогом дей-

ствия генетического дрейфа является элиминация либо фиксация аллеля;

- число поколений, необходимых для элиминации (или фиксации) аллеля за счет дрейфа, сопоставимо по величине с численностью популяции.

Дрейф генов можно рассматривать как основной механизм накопления редких аутосомно-рецессивных заболеваний в некоторых популяциях.

Близкородственные браки

Близкородственные скрещивания, или **инбридинг**, — одна из форм ассортивности при образовании брачных пар. При инбридинге скрещивание родственных особей происходит чаще, чем можно было бы ожидать, предполагая случайность скрещиваний. Чем меньше популяция, тем с большей вероятностью частоты аллелей будут меняться в следующем поколении только в силу выборки гамет. Чем ограниченнее численность популяции и ближе потенциальные партнеры, тем вероятнее неслучайное заключение браков.

Крайней степенью неслучайности заключения браков являются **родственные браки**.

Поскольку родственные особи с большей вероятностью имеют одинаковые аллели, т. е. в генетическом отношении более сходны между собой, чем не состоящие в родстве, инбридинг ведет к повышению частоты гомозигот, обуславливающих патологию, и снижению частоты гетерозигот по сравнению с ожидаемой по закону Харди — Вайнберга.

Дети, рожденные в родственных браках, имеют врожденные аномалии, наследственные заболевания и др.

Инбридинг обычно приводит к понижению приспособленности потомства вследствие повышения степени гомозиготности по вредным рецессивным генам. Это явление принято называть *инбредной депрессией*.

Браки между родственниками первой степени родства называются **инцестными** браками. Такие браки во многих странах запрещены законом. Во многих странах Западной Европы

разрешены родственные браки, кроме браков между братьями и сестрами и родителями и детьми.

В популяции среди всех браков встречаются различные типы родственных браков. Чтобы оценить риск рождения ребенка с наследственной патологией в семье кровных родственников, важно установить, какая степень родства между парой брачующихся и какая часть генов у них общая. В этом случае определяют **коэффициент инбридинга**, который определяется как вероятность того, что у какой-либо особи оба гена в данном локусе принадлежали одному из предков в каком-то из предшествовавших поколений. Коэффициент инбридинга — это вероятность того, что два аллеля одного гена идентичны по происхождению. Чем выше степень родства супругов, тем больше коэффициент инбридинга их потомков и, следовательно, больше вероятность того, что оба аллеля одного локуса идентичны. Если конкретные рецессивные аллели «аномальны», то гомозиготность по ним и является причиной наследственного заболевания.

Таким образом, в популяциях человека постоянно действуют все перечисленные факторы, которые могут изменять частоты генов и генотипов и, следовательно, нарушать выполнение закона Харди–Вайнберга. Родственные браки также нарушают распределение частот генов в следующем поколении, что имеет впоследствии серьезные медицинские последствия.

Таблица 5.2

**Значения коэффициентов инбридинга
при разных типах скрещиваний**

Типы скрещиваний	F
Самооплодотворение	50
Сибсы (братья и сестры)	25
Дяди x племянница, тетка x племянник	0,125
Двоюродные сибсы	0,06
Двоюродные дядья x племянницы	0,03
Троюродные сибсы	0,01
Четвероюродные сибсы	0,003

Таблица 5.3

**Частота редких аутосомно-рецессивных болезней
среди потомства родственных и неродственных браков**

Болезни	Частота больных среди потомства в браках		Часть двоюродных сибсов среди родителей больных детей
	Родствен-ников	Неродствен-ников	
Микроцефалия	1 : 4 200	1 : 80 000	0,54
Врожденный ихтиоз	1 : 16 000	1 : 1 000 000	0,80
Фенилкетонурия	1 : 7 000	1 : 15 000	0,35
Альбинизм общий	1 : 3 000	1 : 40 000	0,46
Идиотия (амавротическая)	1 : 8 600	1 : 300 000	0,70

**Генетический полиморфизм популяций
как основа наследственной предрасположенности**

Индивиды, составляющие популяцию, различаются по внешней, или фенотипической, изменчивости по большинству качественных и количественных признаков. Популяции человека гетерогенны по росту, пигментации кожи, чертам лица, группам крови и многим другим признакам. Каждый этап развития генетики сопровождался внедрением новых методов генетического анализа, использование которых позволяло выявить новые пласты скрытой генетической изменчивости.

Естественный отбор изменяет генетический состав популяции за счет выживания наиболее приспособленных фенотипов. Но при отборе могут выживать различные фенотипы. В действительности в природе имеется разнообразие четко различающихся между собой фенотипов.

Под генетическим полиморфизмом (от греч. *poly* — много, *morphe* — форма) понимается устойчивое сосуществование в популяции двух (или более) генотипически различающихся форм, причем частота наиболее редкой формы все же

достаточно велика, чтобы ее поддержание можно было объяснить спонтанным мутационным процессом. Генетический полиморфизм — это понятие, которое конкретизирует термин «генетическая изменчивость». Как правило, феномен полиморфизма связывают с поддержанием нескольких аллельных форм гена, что обнаруживается присутствием в популяции гомо- и гетерозиготных генотипов по данному локусу. Если же все особи гомозиготны по одному и тому же аллелю, говорят, что популяция мономорфна по данному локусу. Соответственно, если в достаточно большой выборке из популяции обнаруживается единственный аллельный вариант, локус мономорфен. В противном случае говорят, что локус поддерживается в полиморфном состоянии.

Различают *переходный* полиморфизм и *сбалансированный*. Переходный полиморфизм возникает при сильном давлении отбора на различные формы, существующие в популяциях, сбалансированный полиморфизм — при существовании в одной популяции различных форм в стабильных условиях среды. Примером такого полиморфизма у человека является группа крови системы АВ0, в которой четко различаются в реакции агглютинации 4 группы.

Если гены, определяющие различные группы крови, считались не имеющими приспособительного свойства, то в настоящее время доказано их приспособительное значение. Иммунологический конфликт при несовместимости между плодом с группой крови А и материнским организмом с группой крови 0 или В, при наличии у плода группы крови В и группы крови матери 0 или А, а также при группе крови АВ плода и материнским организмом с группой крови А или В приводит к элиминации плода и вместе с этим к постоянной утрате аллелей А и В. Но благодаря предоставляемым организму аллелем А и аллелем В приспособительным свойствам частоты групп крови системы АВ0 в популяциях поддерживаются относительно на постоянном и высоком уровне.

Частоты разных генотипов в разных популяциях могут варьировать, но в данной популяции они остаются постоянными из поколения в поколение. Объясняется это тем, что ни

один генотип не обладает селективным преимуществом перед другими. Продолжительность жизни у мужчин белой расы с группой крови 0 выше, чем у мужчин с другими группами крови, но у них чаще, чем у других, развивается язва двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, приведенный пример показывает, что генетический полиморфизм, с одной стороны, подвержен равнонаправленным *приспособительным* процессам, с другой стороны, является частью генетической направленности к развитию болезней с *наследственной предрасположенностью* (мультифакториальных).

По данным современных исследований, геном человека содержит примерно от 26 000 до 30 000 генов и одна третья часть имеют более чем один аллель. Таким образом, являются полиморфными, и за счет комбинативной генетической изменчивости возникает огромное генетическое разнообразие человека.

Исторически длительное время существование отдельно взятых популяций в одних и тех же условиях среды обитания привело к закреплению специфических для конкретной популяции сочетаний нормальных аллелей, приспособленных к условиям среды. Другой источник генетической изменчивости и генетического полиморфизма связан с устойчивостью человека к некоторым заболеваниям. Например, защиту организма человека от малярийной инфекции обеспечивает особое свойство гемоглобина, предотвращая развитие паразита в эритроците.

Расширение границ обитания, переселение целых народов и миграция людей не обеспечивают оптимальные условия для функционирования организма. Все это приводит к неблагоприятному сочетанию нормальных генов и создаются условия для развития болезней с наследственной предрасположенностью.

Явление полиморфизма применяется для выявления групп риска по различным заболеваниям на основании данных о связи полиморфизма и частоты заболеваний.

? Контрольные вопросы и задания

1. Что вы понимаете под термином «популяция»?
2. Сформулируйте закон Харди–Вайнберга.
3. Какие условия необходимы для выполнения закона Харди–Вайнберга?
4. Определите основное условие «равновесной популяции».
5. Перечислите процессы, нарушающие закон Харди–Вайнберга.
6. Всегда ли частоты генотипов соответствуют частотам фенотипов? Приведите примеры.
7. В популяции частота рецессивного аллеля составляет 0,01:
 - а) определите относительные частоты гомо- и гетерозигот в панмикстной популяции;
 - б) рассчитайте, во сколько раз чаще встречается рецессивный аллель в гетерозиготном состоянии по сравнению с гомозиготным.
8. Дайте определение понятию «инцест».
9. Что отражает коэффициент инбридинга?
10. Почему в родственных браках чаще, чем в неродственных, рождаются дети с аутосомно-рецессивными заболеваниями?
11. Чем объяснить повышенную частоту кровнородственных браков среди родителей детей с редкими аутосомно-рецессивными заболеваниями?
12. Приведите примеры полиморфных признаков у человека.
13. Какие процессы способствуют поддержанию полиморфизмов в популяции?



Глава 6

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И ИЗМЕНЧИВОСТИ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

6.1. Клинико-генеалогический метод изучения наследственности человека

Генеалогический метод — изучение родословных с указанием типа родственных связей между членами родословной, с помощью которого прослеживается распределение болезней в роду. *Генеалогия* — это учение о родословных, представляющее собой графическое изображение родственных связей между членами одной семьи в нескольких поколениях. Применение семейного анализа для изучения заболеваний человека с давних времен можно рассматривать как формирование генеалогического метода. Окончательно этот метод сформировался в начале XX в.

В медицинской генетике генеалогический метод называют клинико-генеалогическим, так как он включает клиническое обследование больного и его родственников.

Он широко применяется при решении теоретических и прикладных проблем:

- 1) Установление наследственного характера признака.
- 2) Определение типа наследования заболевания и пенетрантности гена.
- 3) Анализ сцепления и локализации генов на хромосомах.
- 4) Изучение интенсивности изменения наследственного материала (частоты мутаций) у человека.
- 5) Расшифровка механизмов взаимодействия генов.
- 6) Расчет риска рождения больного ребенка при медико-генетическом консультировании.

- 7) Оценка прогноза заболевания.
- 8) Расчет риска для потомства.

Клинико-генеалогический метод условно включает два этапа: первый — составление родословной и второй — генеалогический анализ.

Составление родословной

Этот процесс начинается со сбора информации о семье больного — *пробанда*, для которого оформляется родословная. Родословные составляют с соблюдением определенных правил, которые позволяют провести анализ распределения признака или заболевания в конкретной семье. Чаще всего родословные включают сведения о трех-четырёх поколениях одной семьи, каждое из которых обозначается римской цифрой, сверху вниз, начиная с самого старшего.

Род — это широкий круг кровных родственников. В одной семье несколько человек могут страдать одним заболеванием. Сначала собирается подробная информация о развитии и течении заболевания у пробанда, проводится его клиническое и лабораторное обследование. Затем исследуются и другие родственники больного, в первую очередь его родители и *сисбы* (дети одной родительской пары). Обязательно уточняется информация о возможных неблагоприятных исходах беременностей у женщин, повторных случаях аналогичного заболевания среди родственников. Все лично обследованные врачом члены семьи обозначаются знаком «!».

Обычно родословная собирается по одному или нескольким признакам. Исследование родословной в зависимости от целей может быть полным или неполным. Нужно стремиться к наиболее полному составлению родословных по восходящему, нисходящему и боковым направлениям. Необходимо собирать сведения, касающиеся не только наличия конкретного заболевания в семье, но и информацию о всех случаях заболеваний среди членов семьи. Если признак или родословная мужа, жены не исследованы, их можно не указывать на рисунке.

О каждом члене семьи составляется краткая запись с точной характеристикой его родства с пробандом, так называемая легенда родословной. Легенда составляется обязательно и является элементом родословной, она включает сведения о состоянии здоровья родственников, информацию о характере наследования заболевания и особенностях его проявления, о начале и характере течения заболевания, о возрасте и причине смерти.

Для анализа и наглядного представления собранной информации составляют графическое изображение родословной. Для этого используют стандартные символы и приемы. Таких символов насчитывается очень много (рис. 6.1). При большом количестве рассматриваемых признаков можно пользоваться буквенными или штриховыми различиями внутри символов. Изображение, составленное с помощью символов, может

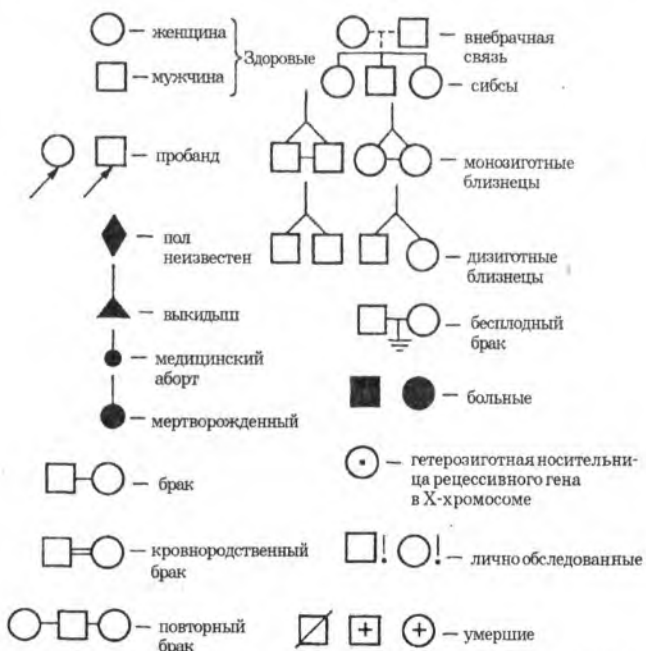


Рис. 6.1. Символы, используемые при составлении родословных

расшифровать любой специалист, знакомый с клинико-генеалогическим методом. Изображение родословной обязательно сопровождается описанием обозначений. Римскими цифрами сверху вниз обозначают поколения. Потомство одного поколения нумеруют арабскими цифрами последовательно слева направо. Таким образом, любой представитель семьи получает свой персональный номер, например: II-3, III-5. Братья и сестры в родословной располагаются в порядке их рождения. Все исследованные индивиды должны располагаться строго по поколениям горизонтально. При большой родословной можно располагать разные поколения концентрическими рядами.

Людей, обладающих анализируемым признаком (заболеванием), обычно выделяют штриховкой. Кроме того, в родословной желательно указывать места постоянного проживания бабушек и дедушек, а также их добрачные фамилии, что позволит определить вероятность родственного брака между родителями пробанда. На рисунке также регистрируется год рождения пробанда и его ближайших родственников.

Получить сведения о заболеваниях родственников иногда очень сложно, так как пациенты ничего об этом не знают или могут скрывать случаи заболевания в семье. Для получения таких сведений можно применять анкетирование, провести дополнительное обследование родственников больного и использовать данные историй болезни.

Графическое изображение родословной должно сопровождаться «легендой родословной», которая является обязательным элементом описания родословной и включает:

- 1) описание состояния здоровья члена родословной, информация о котором важна для понимания характера наследования заболевания (признака) или особенностей его клинического проявления;
- 2) возраст начала и характер течения заболевания у пораженных;
- 3) причину смерти и возраст на момент смерти члена родословной;

- 4) описание методов диагностики и идентификации заболеваний, перечень источников медицинских и других сведений (рис. 6.2).

При применении генеалогического метода важно отмечать в родословной лично обследованных на наличие признака (к этому также можно приравнять получение сведений из объективного источника, например истории болезни) и необследованных, сведения о которых получены из ответов пробанда или родственников, а также из анкет. Нужно стремиться к получению наиболее полного и объективного первичного материала, который является основой статистического и генетического анализа и, соответственно, залогом правильности и точности полученных в результате выводов.

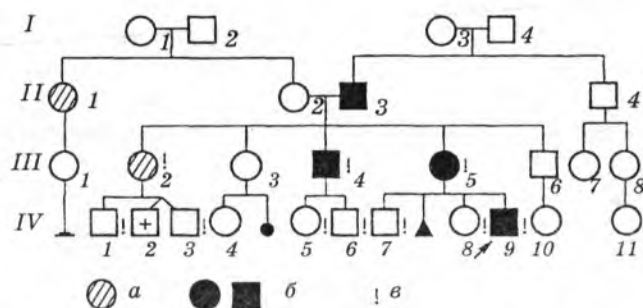


Рис. 6.2. Пример родословной: а — больные диабетом; б — больные нейрофиброматозом; в — обследованные лично

Клинико-генеалогический метод оказывает довольно значительную помощь в диагностике наследственной болезни.

После оформления изображения родословной приступают к ее анализу, целью которого является установление *генетических закономерностей*. При анализе родословной первой задачей является *установление наследственного характера признака*. Для этого используются основные принципы наследования, установленные Г. Менделем. Учитывается независимое комбинирование аллелей в гаметах, наличие общих генов и степень генетического родства у представителей одной семьи.

Такой подход обеспечивает решение задач клинико-генеалогического метода. Повторные случаи одного и того же заболевания в семье позволяют предполагать его наследственный характер.

Следующей задачей генеалогического анализа является определение *типа наследования*. Для этого изучают, как заболевание распределяется среди родственников в одной семье. При анализе применяют основные принципы наследования признаков. Уточнение типа наследования заболевания по одной родословной иногда оказывается невозможным из-за малочисленности семьи, невозможности получения достоверной информации о родственниках, спорадических случаев аналогичной патологии. Анализ большого числа родословных и использование статистических расчетов обеспечивают решение этой задачи генеалогического метода. Этот метод сохраняет свое значение для определения сцепления генов и их локализации, частоты и причин изменения генетических структур, взаимодействия генов, поскольку для человеческого общества неприемлемы опыты по скрещиванию особей с разными генотипами.

Генеалогический метод является основным в практике медико-генетического консультирования. С его помощью уточняется риск развития заболевания, вероятность носительства аномального гена. Зачастую при определении прогноза потомства другие сложные лабораторные методы дают значительно меньше информации.

Новейшие исследования структуры ДНК и хромосом только расширили границы его применения, позволили решать более сложные задачи в профилактике наследственной патологии у человека.

Гены в семьях. Критерии типов наследования

Особенности родословных при аутосомно-доминантном наследовании. При аутосомно-доминантном наследовании в родословных обычно регистрируется несколько случаев одного заболевания, которым страдают родственники в нескольких поколениях (рис. 6.3, 6.4).

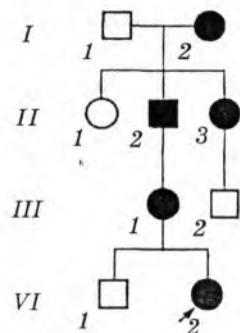


Рис. 6.3. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования заболевания (несовершенный остеогенез)

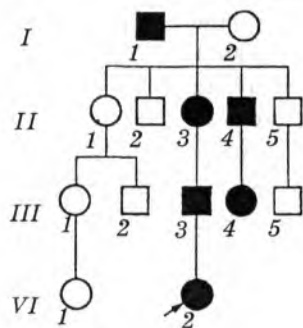


Рис. 6.4. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования (нейрофиброматоз 1-го типа)

При таком типе наследования для развития болезни достаточно наследования одного мутантного аллеля от одного из родителей. Типичными признаками для аутосомно-доминантных форм наследственной патологии установлено:

- передача болезни по вертикали — болезнь встречается в каждом поколении;
- количественное соотношение больных и здоровых членов семьи является примерно равным вне зависимости от пола. Однако степень выраженности патологического признака (экспрессивность) обычно сильно варьирует среди родственников. В одной семье можно встретить как очень тяжелые, так и очень легкие формы заболевания;
- больной человек передает патологический признак половине своих детей, при этом число девочек и мальчиков равно;
- в родословных с аутосомно-доминантным типом наследования здоровые родственники обычно имеют здоровое потомство. Исключение составляют болезни с неполной пенетрантностью и спорадические случаи заболевания. При неполной пенетрантности потомок

больного человека, будучи внешне здоровым, передает заболевание своим детям;

- в некоторых семьях можно зарегистрировать только один случай аутосомно-доминантного признака. Такие признаки принято называть *спорадическими*. Спорадические случаи аутосомно-доминантного заболевания часто связаны с изменением нормального гена (мутацией), случайно возникшим в процессе формирования половых клеток у кого-то из родителей больного.

Для некоторых заболеваний характерно более раннее развитие и нарастание тяжести патологических нарушений в последующих поколениях. Такое явление получило название *антиципация*. Ранее предполагали, что ее причиной являются дефекты статистического учета. Но в последние годы было доказано, что антиципация обусловлена усугублением изменений в гене в каждом последующем поколении. В таких генах обнаружено увеличение количества повторяющихся коротких последовательностей, состоящих из 3 нуклеотидов (экспансия тринуклеотидных повторов). При этом чем больше их число, тем раньше начинается заболевание и тем тяжелее оно протекает. Например, при хорее Гентингтона количество повторяющихся последовательностей может быть больше сорока.

Аутосомно-рецессивный тип наследования характеризуется регистрацией больных в родословной среди детей одной супружеской пары. В семье не обнаруживается наследования заболевания от поколения к поколению, так как аутосомно-рецессивное патологическое состояние может обычно проявляться только у гомозиготных носителей аномального гена. Гетерозиготные родители больных в большинстве случаев фенотипически здоровы, но часто состоят в родственном браке (рис. 6.5).

Общность мест происхождения предков супругов также может указывать на вероятное родство между ними, даже если они не знают об этом. Статистический анализ большого числа родословных с аутосомно-рецессивным типом наследования позволяет установить, что больными являются примерно четверть всех потомков гетерозиготных родителей. При этом

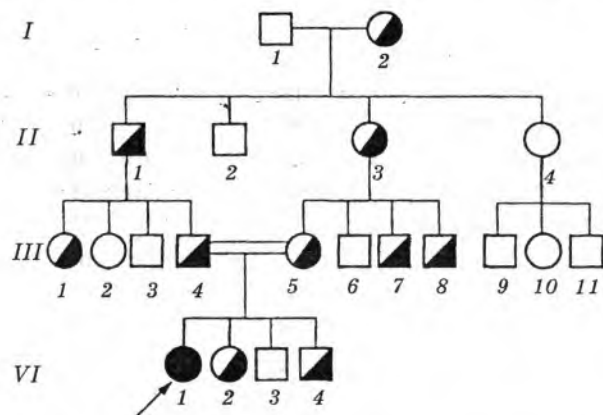


Рис. 6.5. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования болезни (болезнь Тея-Сакса — OM₂-ганглиозидоз)

одинаково часто заболевают и мужчины, и женщины. Остальные 75% детей в этих семьях обычно здоровы.

Медицинский работник в повседневной практике часто сталкивается либо с одним больным в семье, либо с отсутствием здоровых потомков у таких родителей. Это не противоречит законам наследования и объясняется статистической недостоверностью при обследовании малочисленной семьи. Поэтому повторный риск рождения больного ребенка у гетерозиготных родителей составляет 25%.

Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования проявляются только у гомозигот. Гетерозиготы фенотипически от здоровых людей с двумя нормальными аллелями не имеют отличий.

Характерными особенностями аутосомно-рецессивных заболеваний являются:

- поражаются одинаково и мужчины, и женщины;
- родители клинически здоровы;
- если больны оба супруга, то все дети будут больными;
- в браке больного отца со здоровой, негетерозиготной женщиной рождаются здоровые дети;

- чем больше детей в семье, тем число больных детей будет больше;
- в браке больного с носителем мутантного аллеля рождается 50% больных детей;
- чем реже встречается мутантный ген в популяции, тем чаще родители больного ребенка являются кровными родственниками (рис. 6.6).

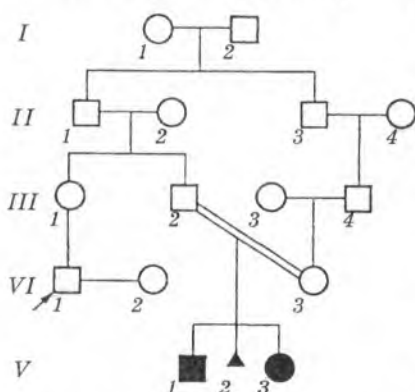


Рис. 6.6. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания (фенилкетонурия)

Чаще встречаются браки, когда оба родителя гетерозиготны. Риск появления в такой семье больного ребенка составляет 25%. Сегрегация потомства соответствует менделевскому соотношению: 1 здоровый : 2 гетерозиготы : 1 больной. Высокая вероятность аутосомно-рецессивного заболевания имеется при кровнородственных браках. Очень редко встречаются браки двух гомозиготных людей. В таких семьях все дети будут гомозиготами, а потому больными. Когда у больных родителей рождаются здоровые дети, то это объясняется мутациями в разных генах. Такие дети являются двойными гетерозиготами. Болезнями с аутосомно-рецессивным типом наследования являются фенилкетонурия, муковисцидоз, галактоземия, мукополисахаридоз, гепато-лентикулярная дегенерация (болезнь Уилсона–Коновалова), адреногенитальный синдром.

В браке пораженного индивида и гетерозиготного носителя того же мутантного аллеля риск для будущих семей составит 50% как при аутосомно-доминантном типе наследования, так и при аутосомно-рецессивном наследовании. Поэтому этот вариант аутосомно-рецессивного наследования называется *псевдодоминированием*.

Очень редко встречаются браки двух гомозиготных людей. В таких семьях все дети будут гомозиготами, а потому больными. Когда у больных родителей рождаются здоровые дети, то это объясняется мутациями в разных генах. Такие дети являются двойными гетерозиготами. Болезнями с аутосомно-рецессивным типом наследования являются фенилкетонурия, муковисцидоз, галактоземия, мукополисахаридоз, гепато-лентикулярная дегенерация (болезнь Уилсона–Коновалова), адреногенитальный синдром.

В родословных при наследовании доминантного гена, сцепленного с X-хромосомой, признак проявляется во всех поколениях.

При X-сцепленном рецессивном типе наследования заболевание в абсолютном большинстве случаев регистрируется только у мужчин, но передается здоровыми женщинами. Причина такого распределения — в гемизиготности мужчин и гетерозиготности женщин, которые кроме аномального гена обычно имеют его нормальный аллель, расположенный на X-хромосоме. Мужчины, обладающие только одной X-хромосомой, обязательно проявляют в фенотипе расположенные на ней гены, даже если они рецессивные. Женщины, в кариотипе которых содержится две X-хромосомы, при таком типе наследования будут здоровы, но могут передать заболевание своим потомкам (рис. 6.7).

Особенности наследования родословной при этом типе следующие:

- поражаются и мужчины и женщины, но больных женщин в 2 раза больше, чем мужчин;
- больные женщины передают патологический аллель в среднем 50% сыновей и 50% дочерей. В случае брака такой женщины и здорового мужчины 50% их сыновей окажутся больными. Другие дети этих родителей будут здоровы, но половина дочерей станут носителями аномального гена;

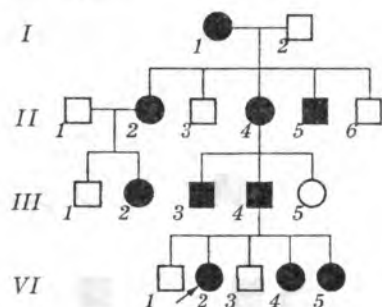


Рис. 6.7. Родословная с доминантным X-сцепленным типом наследования заболевания (витамин D-резистентный рахит)

- заболевание у женщины может возникнуть, если она окажется дочерью больного отца и гетерозиготной матери. Подобные браки встречаются очень редко и обычно являются родственными;
- больной мужчина передаст свой патологический признак только дочерям, в то время как все его сыновья будут здоровы, так как они наследуют от отца только Y-хромосому. Однако все дочери окажутся гетерозиготными носителями аномального гена;
- достаточно часто выявляются спорадические случаи X-сцепленной рецессивной патологии. Обычно причиной такого явления является изменение соответствующего гена в половой клетке деда этого больного по материнской линии;
- для X-сцепленного доминантного наследования характерно наличие патологического признака в нескольких поколениях одной семьи;
- в потомстве больной женщины половина детей независимо от пола имеют аналогичное заболевание.

На Y-хромосоме находится немного генов. Признаки, которые контролируются ими, передаются только от отца к сыну, что и прослеживается в соответствующих родословных.

Болезни с X-рецессивным типом наследования встречаются редко. Женщины почти всегда гетерозиготны, они фенотипически здоровы и являются носителями. Больными бывают только мужчины. При нарушении репродуктивной функции у больных (рис. 6.8) родословная имеет следующие особенности:

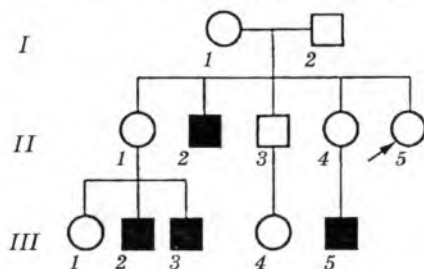


Рис. 6.8. Родословная с рецессивным X-сцепленным типом наследования заболевания (гемофилия А)

- заболевают только мальчики;
- около 2/3 случаев передается от матерей-носительниц, 1/3 возникает в результате новых мутаций в X-хромосоме матери;
- у больных мальчиков могут быть больные братья и дяди по матери;
- новые мутации являются спорадическими случаями;
- сестры больных братьев при унаследованных случаях имеют 50%-ную вероятность быть носителями патологического аллеля. Сестры передают ген 50% сыновей (они больны) и 50% дочерей (они носительницы).

Если репродукция не нарушена, то наследование будет следующим (рис. 6.9):

- заболевание наследуется в более 2/3 случаев;
- больные мужчины передают патологический аллель всем своим дочерям и никому из сыновей;
- в браке женщины-носительницы с больным мужчиной среди дочерей 50% — больные, 50% — носительницы, среди сыновей 50% — больные, 50% — здоровые;
- все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носительницами;
- иногда гетерозиготные женщины могут быть больными в связи со случайной гетерохроматинизацией хромосомы с нормальным аллелем во всех или почти во всех клетках.

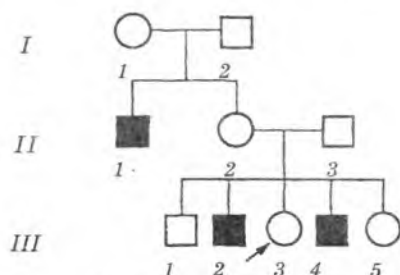


Рис. 6.9. Родословная с рецессивным X-сцепленным типом наследования заболевания (псевдогипертрофическая мышечная дистрофия Дюшенна)

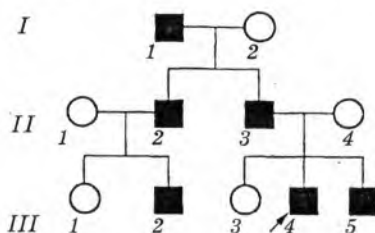


Рис. 6.10. Родословная с Y-сцепленным (голандрическим) типом передачи нейтрального признака (оволосение наружного края ушной раковины у мужчин)

Y-сцепленное, или голандрическое, наследование. На Y-хромосоме находится ряд генов: контролирующий развитие семенников, отвечающий за сперматогенез, контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющий оволосение ушной раковины. Признаки передаются только от отца к сыну. Патологические мутации, затрагивающие формирование яичек или сперматогенез, не наследуются, так как такие индивиды стерильны.

На примере последнего признака можно видеть характерные черты Y-сцепленного типа наследования (рис. 6.10).

6.2. Близнецовый метод

В настоящее время близнецовый метод — это изучение генетических закономерностей на индивидах, рожденных в один день от одних родителей. Метод базируется на существовании двух типов близнецов: монозиготных и дизиготных.

Монозиготные, идентичные, или однайцевые, близнецы — это дети, развивающиеся из одной оплодотворенной яйцеклетки (зиготы), которая на разных стадиях дробления делится на несколько частей. Такие особи являются генетически одинаковыми, имеют идентичный набор генов, всегда одного пола. Поэтому фенотипические различия между монозиготными близнецами вызваны факторами внешней среды.

Дизиготные, двуйцевые, или неидентичные, близнецы формируются при оплодотворении нескольких яйцеклеток разными сперматозоидами. Такие особи имеют только 50% общих генов и похожи друг на друга, как обычные братья и сестры. Но такие близнецы имеют одинаковые условия внутриутробного

развития, часто значительное сходство окружающих факторов внешней среды, что отличает их от других sibсов в этой семье.

Частота многоплодных беременностей около 1%, при этом обычно рождается пара близнецов, но могут быть тройни, четверни и более.

Близнецовый метод включает в себя диагностику зиготности близнецов. В настоящее время для этой цели используют:

1. Анализ сходства между близнецами — *полисимптоматический* метод. Сравняются пары близнецов по внешним моногенным признакам — форма носа и ушных раковин, цвет волос и др. Такой метод удобен, но до известной степени субъективен и может давать ошибки.
2. Метод дерматоглифики, заключающийся в изучении папиллярных узоров пальцев, ладоней и стоп. Эти признаки не изменяются в течение всей жизни человека и строго индивидуальны. Этот метод используется в криминалистике и судебной медицине для опознания личности и установления отцовства. У монозиготных близнецов сходство дерматоглифических показателей значительно выше, чем у дизиготных.
3. Иммуногенетический метод. Он основан на анализе групп крови, белков сыворотки крови и т. д. В последние годы появилась возможность сравнения структуры ДНК у разных людей. Исследование таких полиморфных признаков позволяет определить степень совпадения их у разных индивидов. При этом возможно установление дизиготности при выявлении отличий между близнецами по каким-либо показателям.
4. Достоверным критерием зиготности близнецов является приживляемость кусочков кожи. У монозиготных пар отмечается высокая приживляемость, тогда как у дизиготных близнецов заканчивается отторжением.
5. Близнецовый метод включает сопоставление групп моно- и дизиготных близнецов по изучаемому признаку.

Важным этапом при проведении исследований близнецовым методом является оценка сходства фенотипических харак-

теристик в группах монозиготных и дизиготных близнецов. Если какой-либо признак присутствует у всех индивидов из конкретной группы близнецов, то их называют *конкордантными* по этому признаку. Если же близнецы отличаются по определенной фенотипической особенности, то говорят об их *дискордантности*. Степень конкордантности выражается в процентах.

При аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных заболеваниях конкордантность монозиготных близнецов составляет 100%, так как они идентичны по своему генотипу. В то же время конкордантность дизиготных близнецов в этих случаях равна 50 и 25% соответственно, как для обычных братьев и сестер.

Развитие полигенных болезней с наследственной предрасположенностью зависит не только от генетических факторов, но и от действия неблагоприятных условий внешней среды. Соответственно, конкордантность монозиготных близнецов при этих патологических состояниях не достигает 100%, а обычно равна 40–60% (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Конкордантность близнецов при некоторых заболеваниях с наследственной предрасположенностью

Заболевание	Конкордантность близнецов, %	
	Монозиготных	Дизиготных
Косолапость	22,9	2,3
Врожденный вывих бедра	41,4	2,8
Расщелина губы и нёба	29,6	4,7
Псориаз	61,0	13,0
Желчнокаменная болезнь	26,6	6,5
Туберкулез	51,6	22,2
Ишемическая болезнь сердца	19,0	8,5
Сахарный диабет	55,8	11,4
Шизофрения	67,0	18,0

В то же время значительно более низкий уровень совпадения дизиготных близнецов по этому виду патологических нарушений (4–18%), по сравнению с монозиготными, показывает роль генетических особенностей организма в формировании этих признаков.

Близнецовый метод применяется для изучения многих широко распространенных заболеваний (сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, психических, злокачественных опухолей и т. д.). Как показано в табл. 6.1, при этих заболеваниях конкордантность монозиготных близнецов была значительно выше, чем у дизиготных. Подобные результаты демонстрируют, что возникновение полигенных болезней с наследственной предрасположенностью зависит от действия как наследственных, так и внешнесредовых факторов.

Понимание генетической природы и знание факторов риска для конкретных заболеваний позволяет разрабатывать и применять мероприятия по их предупреждению. Именно профилактика для некоторых заболеваний, основанная на устранении внешних факторов, снижает риск их развития. Например, при гипертонической болезни нормализация массы тела, отказ от курения, ограничение употребления поваренной соли, физическая активность, правильная организация труда и отдыха способны надолго задержать развитие болезни или предотвратить тяжелые ее проявления.

Несмотря на свои очевидные достоинства, результаты близнецовых исследований являются достаточно неспецифическими и не позволяют определить точные механизмы влияния факторов внешней среды на формирование каких-либо признаков.

Контрольные вопросы и задания

1. Каковы особенности наследственности человека как специфического объекта генетического анализа?
2. Что такое клинико-генеалогический метод?
3. Какие вопросы можно решить с помощью клинико-генеалогического метода?

4. Перечислите этапы клинико-генеалогического метода.
5. Что обозначают термины «пробанд», «сибсы», «родственный брак»?
6. Перечислите критерии аутосомно-доминантного типа наследования и приведите примеры заболеваний.
7. Что такое спорадический случай?
8. Перечислите критерии аутосомно-рецессивного типа наследования и назовите заболевания, наследуемые по этому типу.
9. Что понимают под псевдоминированием?
10. В чем заключается близнецовый метод?
11. Охарактеризуйте разницу между X-сцепленным доминантными X-сцепленным рецессивным типами наследования.

Глава 7

ВИДЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ И ВИДЫ МУТАЦИЙ У ЧЕЛОВЕКА. ФАКТОРЫ МУТАГЕНЕЗА

Изменчивость — это совокупность различий по тому или иному признаку между организмами, принадлежащими к одной и той же популяции или виду, она является предметом генетики человека на всех уровнях его организации: клеточном, хромосомном, молекулярном, организменном и популяционном.

Изменчивость — свойство живых организмов приобретать в онтогенезе новые морфо-функциональные признаки и свойства.

Прогресс в понимании причин и источников явлений изменчивости и наследственности у человека, включая и патологическую, в значительной мере обязан медицинской и клинической генетике. Главным фактором, определяющим развитие любого признака, является генотип. Генотип организма формируется в момент оплодотворения, но степень последующего формирования генетического потенциала в значительной степени зависит от воздействующих на организм внешних факторов. Примером свидетельства влияния условий внешней среды на развитие генотипа у человека являются результаты исследования близнецов: если развитие одного из близнецов проходило в благоприятных условиях по сравнению с другим близнецом, то его физическое и интеллектуальное развитие будет выше, чем у близнеца, воспитанного в неблагоприятных условиях.

Организм человека, включающий большое количество разнообразных белков, функционирует как единая система, в которой развитие одних структур зависит от функции других и необходимости приспособления к различным меняющимся

условиям внешней среды. Даже для некоторых заболеваний, развитие которых контролируется одним конкретным геном, удается изменить характер патологического процесса, изменяя условия среды.

Например, при наследственном моногенном заболевании галактоземии организм ребенка не может нормально использовать галактозу, которую он получает в составе молочного сахара с материнским или коровьим молоком. Обычное вскармливание ребенка с галактоземией развивает слабоумие, поражение печени и глаз. При исключении галактозы из питания дети, несмотря на аномальную генетическую конституцию, могут нормально развиваться. Таким образом, фактор внешней среды, в данном случае исключение галактозы из питания, меняет фенотипическое действие гена.

Условия, в которых существует организм человека, могут модифицировать полигеннодетерминированные признаки. Например, рост ребенка контролируется целым рядом пар нормальных генов, регулирующих обмен гормонов, минералов, пищеварение и т. д. Но далее если изначально генетически определен высокий рост, а человек живет в плохих условиях (недостаток солнца, воздуха, неполноценное питание), то это приводит к низкорослости.

Отдельно только генотип или только факторы внешней среды не могут определить формирование фенотипических характеристик какого-либо признака. Что касается развития интеллекта, таланта и индивидуальности, то, судя по имеющимся данным, они зависят как от наследственности, так и от среды, которая влияет на окончательную выраженность признака. Важной задачей генетики является уточнение роли наследственных и внешнесредовых факторов в формировании того или иного признака. Необходимо оценить степень обусловленности количественных характеристик организма генетическими различиями между особями или средовой изменчивостью. Для количественной оценки этих воздействий американский генетик Дж. Лаш ввел термин «наследуемость».

Наследуемость отражает вклад генетических факторов в фенотипическое проявление конкретного признака. Этот

показатель может иметь значение от 0 до 1 (0–100%). Чем ниже уровень наследуемости, тем меньше роль генотипа в изменчивости данного признака. Если наследуемость приближается к 100%, то фенотипическая изменчивость признака почти полностью определяется наследственными факторами.

7.1. Типы изменчивости

Большое разнообразие людей обусловлено их генетическим отличием. С точки зрения эволюции вида различают два типа биологической изменчивости: **групповую изменчивость** — различия между популяциями или расами и **индивидуальную изменчивость** — различия между особями одной популяции. Примером групповой изменчивости могут служить различия в окраске кожных покровов у европейцев и африканцев. Индивидуальная изменчивость включает все различия между индивидами по характеру, внешнему облику, цвету глаз, телосложению и др. В настоящее время считается, что вся видовая изменчивость обусловлена различными генотипами. Одна часть изменчивости проявляется в виде вариации признаков, другая влияет на генетический аппарат. Различают *фенотипическую*, или ненаследственную, и *генотипическую*, или наследственную, изменчивость (рис. 7.1). При фенотипической



Рис. 7.1. Классификация видов изменчивости

изменчивости наследственный материал не изменяется. Изменения касаются только признаков человека и происходят под воздействием факторов окружающей среды — проживание в различных географических зонах, характер питания, интенсивность солнечной радиации.

Если по выраженности эти изменения в организме не выходят за пределы нормы, они называются *модификационными*. Степень варибельности признака под влиянием факторов окружающей среды характеризуется нормой реакции. Норма реакции обозначает, в каких пределах может изменяться признак под воздействием внешней среды при одном и том же генотипе. Норма реакции неодинакова для разных признаков и бывает широкой или узкой.

Узкая норма реакции характерна для признаков, фенотипическое проявление которых практически не меняется под влиянием факторов внешней среды. Например, антигены групп крови, окраска глаз и т. д.

Широкая норма реакции — это большой диапазон, в пределах которого признак может модифицироваться при меняющихся факторах. Например, цвет кожи изменяется под действием ультрафиолетовых лучей, масса тела колеблется в зависимости от разной калорийности питания и т. д.

Способность признаков изменяться под действием внешней среды повышает приспособляемость организма к неблагоприятным условиям жизни.

Одним из проявлений модификационной изменчивости является феномен *фенокопирования*, обозначающий признаки или болезни, развивающиеся под воздействием определенных условий среды. В некоторых случаях внешняя среда так воздействует на фенотип человека, что проявляется действие гена, которого на самом деле нет в генотипе. Например, длительное воздействие солнечных лучей на светлокожего человека летом делает окраску его кожи похожей на таковую некоторых народов Африки. Слепота, обусловленная помутнением хрусталика, — катаракта, может быть вызвана воздействием ионизирующего излучения. Слабоумие ребенка может развиться при отсутствии йода в употребляемых им продуктах.

7.2. Наследственная изменчивость

Явление изменчивости обеспечивает в эволюции естественный отбор видов, для этого необходима наследуемая изменчивость, чтобы имелась возможность распространить или удалить в популяции полезные или вредные для вида изменения.

Наследственная, или *генотипическая*, изменчивость, в зависимости от природы клеток подразделяется на *генеративную* — изменения в наследственном аппарате гамет и *соматическую*, если изменяются в наследственном аппарате клетки тела. В генеративной и соматической изменчивости выделяют *комбинативную* и *мутационную* изменчивость.

Комбинативная изменчивость возникает вследствие случайной рекомбинации аллелей в генотипе потомков, по сравнению с родительскими генотипами.

Она обеспечивается новой комбинацией, перемешиванием у потомков генов, которые они получили от своих родителей. Сами гены при этом не изменяются, генотипы родителей и потомков различны.

Такая комбинация генов может возникать как следствие нескольких биологических процессов: случайной встречи гамет при слиянии яйцеклетки и сперматозоида, независимым расхождением хромосом в гаметы при мейозе, а также рекомбинацией генов при кроссинговере.

Комбинативная изменчивость является главным источником генетического разнообразия.

Разнообразие генотипов обеспечивает выживаемость видов в переменных условиях внешней среды. Неповторимость генетической конституции во многом определяет особенности возникновения и течения заболевания у каждого человека.

Причины и сущность мутационной изменчивости

Приспособление организмов к постоянно меняющимся условиям внешней среды обеспечивается **мутационной изменчивостью**, обусловленной *мутацией*, т. е. устойчивым изменением

генетического материала, впоследствии наследственного признака. Явления, приводящие к возникновению мутаций, называются мутационным процессом. Мутации приводят к возникновению новых аллелей, что создает условия для фенотипического разнообразия человека.

Мутация — это естественное природное явление, закрепленное отбором. Такое свойство живых организмов обусловлено структурой генетического материала и многоэтапностью основных биологических процессов, в которых принимают участие факторы наследственности. В настоящее время предполагается, что каждый человек получает от родителей 2–3 новые мутации (Н.П. Бочков, 2001).

Мутации изменяют количество или структуру ДНК, которые определяются измененными генами. Они увеличивают разнообразие человеческой популяции. Мутация приводит к изменению генотипа, унаследованного клетками, происходящими от мутантной клетки в результате митоза или мейоза. Многие мутации не нарушают функциональные способности белков и являются нейтральными для жизнедеятельности организма в целом. Известно много различных, но функционально активных форм белков — гемоглобинов, антигенов тканей и т. д. Индивиды, имеющие эти нейтральные мутации, не подвергаются отбору. Различают *спонтанный* и *индуцированный* мутагенез. Спонтанные мутации возникают без видимого дополнительного воздействия на организм внешних факторов. Индуцированный мутагенез возникает при направленном воздействии внутренних или внешних факторов.

При изменениях наследственного материала имеются отклонения в функции белка. Иногда это оказывается полезным для организма, повышает его приспособляемость к окружающим условиям. Такие мутации могут наследоваться и далее распространяться, увеличивая разнообразие белков в популяции человека. Если изменение наследственного материала сопровождается патологическим нарушением функции, то это приводит либо к гибели организма, либо к развитию наследственного заболевания. Подобные мутации часто удаляются из популяции путем естественного отбора.

В некоторых случаях гетерозиготное носительство такой мутации создает определенные преимущества для организма. По влиянию на организм можно выделить: положительные мутации, обеспечивающие организму новые полезные свойства; нейтральные мутации, не влияющие существенным образом на процессы жизнедеятельности; полублетальные мутации, значительно снижающие жизнеспособность организма, и летальные. Например, некоторые изменения структуры гена могут приводить к повышению устойчивости к действию какой-либо инфекции. Впервые это было показано для гетерозиготных носителей мутации гена, который в гомозиготном состоянии приводит к развитию тяжелого заболевания крови — серповидно-клеточной анемии. Эти люди оказались устойчивыми к малярии, т. е. к действию малярийного плазмодия. Серповидно-клеточная анемия чаще всего выявляется у жителей Средиземноморья. Там же достаточно большое количество людей — гетерозиготных носителей гена этого заболевания. В этом же регионе обычно обнаруживается малярийный плазмодий.

Изучение распределения отдельных мутаций в разных популяциях дает возможность определить причины возникновения этих изменений наследственного материала. Например, если мутация выявляется у единичных больных, то она с наибольшей вероятностью является результатом естественного процесса. Если у представителей одной популяции увеличивается частота различных мутаций, то это может быть следствием воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Распространение какой-либо одной мутации в изолированной от других популяции указывает на множество родственных браков среди людей этой группы. Высокая частота какой-либо мутации в нескольких популяциях, проживающих в одинаковых природных условиях, дает основание предположить наличие определенных преимуществ гетерозиготных носителей для сохранения их жизни.

Мутационный процесс вызывается различными факторами. На протяжении всего времени существования человека

его среда обитания постоянно меняется. XX в. охарактеризовался возрастанием объема ранее присутствовавших и возникновением новых токсических факторов, которые способны вызывать мутации. Развитие промышленности, сельского хозяйства, транспорта привело к значительному увеличению количества неблагоприятных факторов, которые влияют на человека в течение его жизни (загазованность городов выбросами промышленных отходов в атмосферу, повышение радиационного фона и др.). Такие факторы называются *мутатогенными*.

Мутагенный эффект какого-либо воздействия обычно оценивается на основании экспериментальных исследований на животных. Но полученные таким образом результаты не могут полностью соответствовать особенностям человеческого организма. Мутагенный фактор для человека можно определить, изучая частоту невынашивания беременности, мертворождений, детской смертности, наследственных заболеваний и опухолей. Такой подход основан на результатах научных исследований, которые доказали, что значительная часть неблагоприятных исходов беременностей, детской смертности и злокачественных новообразований обусловлена мутациями.

Различают физические, химические и биологические мутагенные факторы. Их обозначают как мутагены (от лат. *mutatio* + *genos* — происхождение)

К *физическим* мутагенам относятся: ионизирующее гамма-излучение, радиоактивное, лазерное, ультрафиолетовое и рентген-излучение, чрезмерно высокая или низкая температура.

К *химическим* мутагенам относятся: сильные окислители и восстановители-нитраты, пестициды, продукты переработки нефти, табачные изделия, многие пищевые добавки, лекарственные препараты, органические растворители. Этиленминовые соединения, эфиры метилсульфоновых кислот обладают самым сильным мутагенным свойством. Изменение наследственных структур могут вызывать кислоты, спирты, соли, циклические соединения, тяжелые металлы. Химические мутагены могут нарушать деление клеток, приводя к изменению состава или структуры хромосом, а также вызывать

изменения генов. В результате такого воздействия клетка может либо погибнуть, либо возникнет мутация.

Биологическими мутагенами являются некоторые вирусы (грипп, корь, СПИД, краснуха, клещевой энцефалит и т. д.), продукты обмена веществ и антигены некоторых микробов и паразитов. Около 20 видов вирусов вызывают мутации у разных видов живых организмов. Мутагенными свойствами обладают также некоторые вакцины, сыворотки, гормоны.

7.3. Экзогенные и эндогенные мутагены

Экзогенные мутагены — это факторы внешней среды, которые могут вызвать изменение наследственных структур. К ним относятся физические, химические и биологические воздействия. Экзогенные факторы провоцируют возникновение так называемых индуцированных мутаций.

Любой человек в течение своей жизни подвергается действию разнообразных условий окружающей среды. Поэтому изучение экзогенных мутагенов и разработка соответствующих защитных мер проводятся различными международными организациями: Всемирной организацией здравоохранения, Международной комиссией по защите от радиации, Научным комитетом по действию атомной радиации ООН и др.

Причиной возникновения *эндогенных мутаций* являются определенные особенности самого организма человека, которые провоцируют изменения наследственного материала. Одним из эндогенных факторов, предрасполагающих к возникновению мутаций, является возраст человека. Давно установлено, что чем старше женщина, тем выше риск рождения у нее ребенка с патологическими изменениями хромосом. Так, синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) диагностируется в среднем у одного из 700 новорожденных. В то же время это заболевание определяется только у одного из 1 800 детей 20-летних матерей. Но уже у 40-летних женщин примерно 1% новорожденных имеют синдром Дауна. Результаты лабораторных исследований показывают, что у каждого 5-го

ребенка, родившегося от матерей возраста 43 лет, выявляется хромосомная патология.

7.4. Типы мутаций

Мутации являются начальным звеном патогенеза наследственных болезней. Различают типы мутаций: генные, хромосомные, геномные.

Генные мутации представляют собой молекулярные, невидимые в световом микроскопе изменения ДНК, т. е. это изменение гена, приводящее к возникновению новых видов его аллелей. Многочисленные исследования показали, что один и тот же ген может иметь много вариантов в структуре его ДНК. При наследственных заболеваниях мутации выражены в виде замены, утраты, удвоения одного или нескольких нуклеотидов. При этом может меняться не только структура экзонов, но и нарушаться работа регуляторной области или точность «вырезания» интронов из РНК. Иногда изменение нуклеотидной последовательности приводит к появлению «стоп-кодонов» в кодирующей области гена.

Генные мутации по-разному отражаются в фенотипе. Определенная часть из них не влияет на функциональные свойства соответствующего белка и может быть отнесена к нейтральным мутациям. С другой стороны, один и тот же ген может мутировать в несколько различающихся состояниях. Ген, контролирующий группу крови системы АВ0, имеет три аллеля — 0, А, В, их сочетания составляют группу крови, которая является классическим примером генетической изменчивости нормальных признаков человека. Иногда, несмотря на изменение нуклеотидной последовательности, аминокислотный состав белка не изменяется из-за вырожденности генетического кода.

Другие мутации приводят к синтезу дефектного белка, не способного выполнять свою функцию, к изменению количества соответствующих мРНК и белка, формированию нового белка с иными свойствами, часто вредными для организма. Именно генные мутации обуславливают развитие большин-

ства наследственных форм патологии. Такие болезни называются генными или моногенными. К моногенным заболеваниям относятся: гемофилия, фенилкетонурия, нейрофиброматоз, муковисцидоз, миопатия Дюшенна–Беккера и многие другие.

Приблизительные подсчеты показывают, что к 28 годам число делений половых клеток у мужчин в 15 раз больше, чем у женщин. С увеличением возраста мужчины вероятность «ошибки» в процессе репликации ДНК оказывается достаточно высокой.

Первично возникшие генные мутации регистрируются у человека достаточно редко (примерно $1 \cdot 10^5$ – 10^{10}), так как большинство случаев нарушений структуры ДНК исправляется с помощью специальных ферментных систем.

Хромосомные мутации — это структурные изменения отдельных хромосом. В хромосомную мутацию вовлекается от десятка до нескольких сотен генов. При этом может произойти увеличение или уменьшение количества наследственного материала. Отсутствие или избыток каких-либо участков ДНК обычно тяжело отражается на состоянии здоровья человека. Такие мутации называются *несбалансированными*. Изменение структуры хромосом может сопровождаться перемещением и необычным соединением участков или целых хромосом. В результате образуются новые группы сцепления. Подобные мутации могут не приводить к патологическим изменениям фенотипа, и тогда они являются *сбалансированными*. Несмотря на хромосомные абберации, которые, как правило, не изменяют последовательности ДНК в генах, изменение числа копий генов в геноме приводит к генетическому дисбалансу вследствие недостатка или избытка генетического материала. Хромосомные мутации встречаются несколько чаще, чем генные.

Различают несколько вариантов хромосомных мутаций, среди которых наиболее частыми являются: *делеции* — утрата части одной хромосомы, *инверсии* — переворот на 180° какого-либо участка хромосомы, *транслокации* — перенос части хромосомы, чаще на негомологичную хромосому, *дупликации* — удвоение или умножение части хромосомы. Эти внутрехро-

мосомные (делеции, инверсии, дупликации) и межхромосомные (транслокации) аберрации связаны с физическими изменениями структуры и механическими «разломами» хромосомы.

Геномные мутации — это структурные изменения отдельных X-хромосом или ploидности структурно неизмененных хромосом. Основным механизмом является *нерасхождение X-хромосом* во время клеточного деления при образовании половых клеток, когда во время движения к полюсу одна из гомологичных хромосом может отстать от всех других негомологичных хромосом. Нерасхождение чаще наблюдается во время мейоза. X-хромосомы, которые должны делиться, остаются соединенными вместе и в анафазе отходят к одному полюсу клетки. В результате возникают две гаметы, одна из которых имеет добавочную хромосому, а другая не имеет этой хромосомы, происходит утрата хромосомы в результате «анафазного отставания», характеризующегося изменением числа хромосом. Геномные мутации всегда являются несбалансированными, так как сопровождаются значительным изменением количества наследственного материала и приводят к тяжелому заболеванию у человека. Частота отдельных форм геномных мутаций может составлять 1 случай на 700 новорожденных. Очень часто они встречаются в среднем у 40% спонтанно абортированных плодов. Установлено, что вероятность рождения ребенка, имеющего хромосомную или геномную мутацию, зависит от возраста матери, но около 20% случаев этих заболеваний обусловлены нарушением мейоза у отца.

Мутации в половых и соматических клетках, их последствия. Выделяют генеративные и соматические мутации, в зависимости от результата действия мутации на тип клеток, в которых происходит изменение наследственных структур.

Генеративные мутации, или изменение наследственного материала в половых клетках, происходят в периоде овогенеза или сперматогенеза при репликации ДНК и расхождении хромосом в процессе мейоза. В этом случае может образоваться одна или несколько аномальных гамет. В большинстве случаев это только небольшая часть всех половых клеток организма

и она не влияет на фенотип человека, имеющего эти гаметы. Однако если несущая мутацию половая клетка вступит в оплодотворение, то образовавшийся из такой зиготы организм может иметь определенные фенотипические особенности. В дальнейшем возможно наследование этой мутации в ряду поколений. Для медицинской практики большое значение имеют генеративные мутации, приводящие к рождению больного ребенка или внутриутробной гибели зародыша.

Можно реально клинически обнаружить первично возникшие несбалансированные хромосомные, геномные, аутосомно-доминантные и X-сцепленные моногенные мутации. При этом в семье регистрируется рождение ребенка с наследственным заболеванием, хотя у его предков эта патология не обнаруживалась. Так, например, 94% всех случаев синдрома Дауна (трисомия 21-й хромосомы) и 80% ахондроплазий (вид карликовости с аутосомно-доминантным типом наследования и 100%-ной пенетрантностью) являются результатом первичной мутации в половых клетках родителей.

Генеративные мутации часто осложняются гибелью зародыша. Было установлено, что рождением ребенка заканчивается только 35% зачатий. В других случаях происходит спонтанный аборт или внутриутробная гибель плода, особенно в первые три месяца беременности. При этом 65% зародышей имеют изменения структуры или числа хромосом.

Соматические мутации — изменения наследственного материала в соматических клетках. Такая мутация передается только потомкам мутантной клетки в процессе митоза. В результате в организме человека могут оказаться клеточные популяции с разным набором наследственного материала. Если мутация происходит на ранних стадиях дробления зиготы, формируется мозаицизм. Мозаичный организм, например, может иметь ткани как с нормальными, так и измененными геном или хромосомой. *Мозаицизм* — достаточно распространенное явление. Примерно 1 из 48 больных с синдромом Дауна является мозаиком. Доля клеток, несущих аномальный клон, зависит от стадии развития зародыша. Чем позднее происходит мутация, тем меньше клеток организма

содержат эти изменения наследственного материала. При мозаицизме фенотипические нарушения у человека обычно выражены слабее, чем при мутации во всех клетках организма. Мозаицизм установлен для хромосомных и моногенных мутаций, хотя многие генные соматические мутации остаются недиагностированными. Подобное изменение наследственного материала было обнаружено примерно при 30 заболеваниях. Например, было показано наличие у одного человека разных типов фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Специфические хромосомные изменения выявлены и при других опухолевых заболеваниях человека (острых лейкозах, карциномах, нейробластоме, ретинобластоме и т. д.).

Одним из механизмов, приводящих к развитию злокачественных заболеваний, являются мутации так называемых онкогенов. Онкогены — это гены, участвующие в процессе опухолевого перерождения клеток. В норме они определяют различные аспекты жизнедеятельности клетки. Так, некоторые из них контролируют факторы и рецепторы роста, активное деление клеток на ранних стадиях внутриутробного развития организма. Мутации таких генов приводят к трансформации клеток в опухолевые, которые способны к неограниченному делению. Соматические мутации онкогенов обнаружены, например, при карциноме мочевого пузыря, лимфоме Беркита и т. д.

Однако роль соматических мутаций в канцерогенезе и возрастных изменениях клеток требует дальнейшего изучения.

7.5. Динамика генетического груза у человека

Некоторые признаки и заболевания человека наследуются в соответствии с законами Менделя. Мутации, приводящие к патологическим изменениям в организме, могут различаться по способности сохраняться в популяции. Те из них, которые вызывают очень тяжелые фенотипические нарушения, часто сопровождаются высокой летальностью еще во внутриутробном периоде или детском возрасте. Другие, не оказывающие существенного влияния на жизнеспособность челове-

ка, могут не ограничивать деторождение и наследоваться из поколения в поколение. Некоторые рецессивные аллели, обуславливающие в гомозиготном состоянии тяжелое заболевание ребенка, обеспечивают преимущество для выживания гетерозиготных носителей этих мутаций. Такие изменения наследственного материала могут распространяться в популяции, тоже передаваясь от родителей к потомкам.

Увеличение числа индивидов, несущих подобные мутации, продолжается до тех пор, пока частота мутирования не уравновешивается естественным отбором. Отбор в таких ситуациях направлен против особей, патологическое состояние которых обусловлено наличием аномального генотипа. Менее приспособленные к существованию индивиды, несущие изменение наследственных структур, для которых вероятность погибнуть вследствие естественного отбора велика, составляют генетический груз популяции.

Результатами действия генетического груза у человека являются сбалансированный полиморфизм, летальность и сниженная способность к деторождению. Сбалансированный полиморфизм формируется, если в популяции человека имеется несколько типов аллелей одного гена при частоте самого редкого из них не менее 1%. Например, это система групп крови АВ0. Подобное распространение отдельных генов может быть связано с биологическим преимуществом носителей этих мутаций. Полиморфизм, сформировавшийся в течение тысячелетий, обеспечивает генетическое многообразие человека.

Летальность выражается в гибели гамет, зигот, эмбрионов, плодов, детей. Около 60% оплодотворенных яйцеклеток погибают на ранних стадиях дробления, 15% зарегистрированных беременностей заканчивается самопроизвольным выкидышем, каждые 5 детей из 1 000 родившихся умирают от наследственных заболеваний.

Наследственная патология снижает способность человека к деторождению, так как часто осложняется бесплодием, невынашиванием беременностей и мертворождениями.

В настоящее время генетический груз в популяции человека очень высок и имеет тенденцию к росту. Так, по данным

ВОЗ, около 5–8% детей рождаются с наследственными заболеваниями и врожденными пороками развития.

Генетический груз является большой проблемой для общества, поскольку обуславливает инвалидность и сокращенную продолжительность жизни больных, повышает потребность в медицинской помощи.

7.6. Факторы мутагенеза

Процесс восстановления структуры ДНК после мутаций называется *репарацией* (рис. 7.2). Выделяют три основных механизма репарации: фотореактивация, эксцизионная, пострепликативная. Восстановление структуры ДНК обеспечивается целым рядом ферментов.

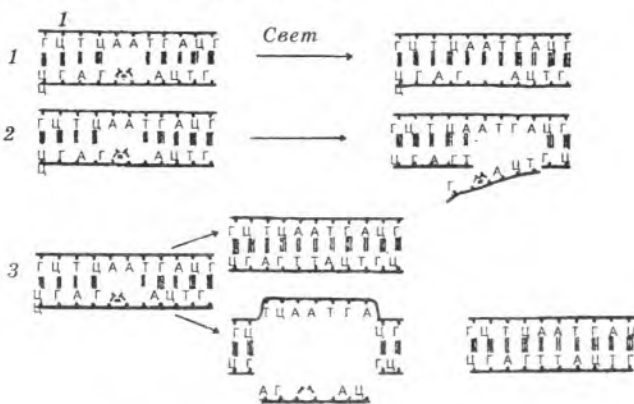


Рис. 7.2. Основные механизмы репарации ДНК:
1 — фотореактивация; 2 — эксцизионная репарация;
3 — пострепликативная репарация

Примером одной из летальных мутаций, приводящих к гибели клетки, является образование «тиминовых димеров». Они часто формируются под воздействием ультрафиолетового облучения. При этом разрываются водородные связи между тимином и аденином комплементарных цепочек ДНК. Если

тиминовые нуклеотиды расположены рядом друг с другом на одной нити ДНК, то они могут образовать водородные связи между собой. Подобная мутация делает невозможной репликацию ДНК.

Фотореактивация происходит с участием видимого света. Специальный фотореактивирующий фермент под влиянием световых лучей разрывает связи в тиминовых димерах и восстанавливает структуру ДНК.

Эксцизионная репарация не требует света. Принцип этого процесса заключается в вырезании (эксцизии) измененного участка нити ДНК. Удаляется также и часть рядом расположенных нуклеотидов. По матрице сохранившейся неповрежденной нити ДНК восстанавливается нормальная последовательность нуклеотидов. Подобный механизм репарации обеспечивается целой группой специальных ферментов.

Пострепликативная репарация возможна в тех случаях, когда структура ДНК не восстанавливается каким-либо другим способом. Если начинается репликация измененного участка ДНК, то образуется только одна нормальная дочерняя ДНК с неповрежденной нитью. Другая молекула ДНК будет иметь разрыв, соответствующий месту мутации. Тогда новая нормальная цепочка ДНК может послужить матрицей для закрытия «бреши» в другой молекуле по правилу комплементарности.

Дефекты функции ферментов репарации ДНК приводят к повышению вероятности мутаций в клетках. В настоящее время установлено несколько патологических состояний у человека, причиной которых являются нарушения механизмов репарации. Например, пигментная ксеродерма, атаксия-телеангиоэктазия Луи-Бар, анемия Фанкони и т. д. Они наследуются аутосомно-рецессивно, хотя при всех этих патологических состояниях у больных обнаруживается множество изменений хромосом: пробелы, разрывы, фрагменты без центромеры и т. д.

Несмотря на то что эти заболевания характеризуются специфическими клиническими признаками, они имеют и определенные общие проявления. Так, у больных обычно

обнаруживается поражение кожи, поскольку она первая сталкивается с мутагенными факторами (особенно ультрафиолетовым облучением).

При пигментной ксеродерме изменения кожных покровов являются ведущими в клинической картине. Причиной этого заболевания является дефект ферментов эксцизионной и пострепликативной репарации. У больных на свободной от одежды коже под действием УФ-облучения появляются участки атрофии, гиперпигментации, разрастания кровеносных сосудов и т. д. Затем происходит злокачественное перерождение тканей, формируются раковые опухоли, особенно губ и конъюнктивы глаз.

Болезни репарации часто сопровождаются поражением нервной системы и недостаточностью иммунитета. Например, при синдроме Луи—Бар обнаруживаются нарушение координации движения, разрастание сосудов кожи и конъюнктивы и недостаточность IgA, приводящая к хроническим инфекционным процессам. Нарушение механизмов репарации значительно увеличивает вероятность возникновения злокачественных новообразований у больных. При этом возможно перерождение клеток любых тканей, формируются онкозаболевания.

В 50-х годах XX века был открыт новый класс соединений — **антимутагены**, которые были разделены на две группы в зависимости от места действия: **внутриклеточные** — защищают нуклеофильные участки ДНК, улавливают кислородные радикалы, ускоряют переход мутагенов в клетки, не являющиеся мишенями, индуцируют механизмы детоксикации, увеличивают точность репликации, повышают эффективность репарации; **внеклеточные** — препятствуют проникновению в организм или ускоряют выведение из организма мутагенов, изменяют внутрикишечную флору, тормозят или предотвращают реакции нитрозирования, поддерживают определенный уровень pH в жидкостях тела.

Антимутагенными свойствами обладают более 25 видов пре-венторов, содержащихся в пищевых продуктах, — витамины, микроэлементы, флавоноиды, растительные и жирные кислоты, каротиноиды и др.

? Контрольные вопросы и задания

1. Дайте определение термину «изменчивость».
2. Приведите примеры индивидуальной изменчивости у человека.
3. В чем принципиальное различие между фенотипической и генотипической изменчивостью?
4. Объясните термин «фенокопирование».
5. Дайте определение термину «мутация».
6. Существует ли принципиальное различие между спонтанным и индуцированным мутагенезом?
7. Приведите примеры физических, химических и биологических мутагенов.
8. Что представляют собой генные мутации? Дайте определение геномным мутациям.
9. Приведите примеры геномных мутаций у человека.
10. Дайте определение хромосомным мутациям.
11. Приведите примеры хромосомных мутаций.
12. Какие механизмы лежат в основе геномных мутаций? Перечислите основные механизмы, обуславливающие комбинативную изменчивость.



Глава 8

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ

8.1. Наследственные болезни и их классификация

Генетика и проблемы здоровья тесно связаны между собой. Почему одни люди подвержены различным заболеваниям, а другие, находясь даже в худших условиях, — здоровы? Выяснено, что в основном это связано с наследственностью каждого человека, т. е. со свойствами его генов, находящихся в хромосомах.

Наследственные болезни — это патологические состояния, в основе которых лежит изменение наследственного материала (мутация). В развитии таких заболеваний главную роль играют нарушения в структуре гена или хромосомы.

Практически все разделы клинической медицины включают наследственные болезни. Например, около 70% случаев нарушений зрения и 45% тугоухости относятся к этой патологии. Среди нервных болезней выделяют примерно 350 заболеваний, обусловленных генными мутациями, в дерматологии — 250 и т. д. Необходимо отметить, что понятие «врожденные болезни» не является синонимом понятия «наследственные болезни». Врожденная патология выявляется у ребенка при его рождении. Она может быть вызвана не только мутациями, но и одними факторами внешней среды, которые повреждают плод (внутриутробные инфекции, травмы и т. д.). Наследственные заболевания не всегда проявляются с момента рождения или даже в детском возрасте. Некоторые из них (например, хорья Гентингтона) могут начинаться в 40–50 лет. Кроме того, «семейные болезни» тоже не всегда являются наследственными, так как члены одной семьи обычно

попадают под влияние одинаковых факторов внешней среды и могут иметь однотипные патологические нарушения.

Моногенные заболевания — это нарушения, причиной которых являются мутации отдельных генов. Патологическое состояние у человека может быть вызвано изменением не только ядерных, но и митохондриальных генов. Большинство моногенных заболеваний наследуется в соответствии с законами Менделя, это большая группа заболеваний, возникающих в результате повреждения ДНК на уровне гена. В группе моногенных заболеваний выделяют аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные доминантные, X-сцепленные рецессивные и митохондриальные патологические состояния.

Хромосомные синдромы сопровождаются аномалией количества или структуры хромосом у человека.

Мультифакториальные заболевания — это болезни с наследственной предрасположенностью, для проявления которых необходимо совместное действие наследственных и внешнесредовых факторов. Причиной наследственной предрасположенности обычно является неблагоприятное сочетание в генотипе нескольких в принципе нормальных генов. Но патологические изменения в организме возникают только тогда, когда человек подвергается влиянию повреждающих факторов окружающей среды. Мультифакториальные заболевания разделяют в зависимости от того, какой орган поражен у больного человека. Например, выделяют заболевания нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем и т. д.

Наследственные заболевания имеют свои особенности клинических проявлений, которые позволяют выделить их среди других патологических состояний у человека.

Особенности клинических проявлений наследственной патологии

Врожденный характер заболевания. Ранняя манифестация не менее 25% всех форм генных наследственных болезней, почти все хромосомные заболевания начинают формироваться

внутриутробно и проявляются непосредственно после рождения ребенка и к 3 годам — 70%; к концу пубертатного периода — 90%.

Множественные патологические изменения органов или систем. О наследственной причине заболевания позволяет думать первичное вовлечение в патологический процесс многих органов или систем.

Это особенно характерно для моногенных и хромосомных синдромов. Вовлечение в процесс многих органов происходит в результате плейотропного эффекта, который дает большинство мутантных генов, вызывающих наследственные заболевания. Контролирующие синтез коллагена и фибриллина мутантные аллели нескольких генов приводят к нарушению свойств соединительной ткани, множественные влияния этих мутаций на клинику наследственных болезней при синдроме Марфана, Элерса — Данло: подвывих хрусталика, нарушение стенки аорты, пролапс митрального клапана и др.

Семейный характер заболевания, когда имеются повторные случаи аналогичной патологии у членов одной семьи, это прямо указывает на их возможную наследственность. Это особенно характерно для моногенных или мультифакториальных заболеваний. Однако хромосомные синдромы обычно выявляются только у одного человека в семье.

Хроническое, прогрессирующее течение заболевания, приводит к постепенному ухудшению клинической картины и состояния больного. Например, дети с миодистрофией Дюшенна постепенно теряют двигательную активность из-за атрофии мышц. Патологический процесс очень трудно, а подчас и невозможно приостановить. Хронический процесс при наследственной патологии развивается в результате постоянного действия мутантного гена, а также под действием внешних факторов. В результате наследственные заболевания с большой степенью вероятности могут сопровождаться инвалидностью и ухудшением состояния больного.

Клинический полиморфизм или их сочетания дают основание думать о наследственной природе заболевания. Например, голубой цвет склеры, который не влияет на функцию органа

зрения, бывает при несовершенном остеогенезе и некоторых других болезнях соединительной ткани. От больных фенилкетонурией исходит мышинный запах. При кровоточивости можно думать о гемофилии или болезни фон Виллебранта. Больные с мукополисахаридозами имеют грубые черты лица. Астеническое телосложение с деформированной грудной клеткой встречается при синдроме Марфана. Клиническая диагностика наследственных болезней опирается не только на определенные патологические признаки у больного или их специфическое сочетание, но и на особенности строения частей тела, которые не нарушают функции организма.

Относительная устойчивость к наиболее распространенным методам терапии. Наследственные болезни имеют особенность — устойчивость к лечению. До настоящего времени лечение многих наследственных заболеваний оказывается очень сложным, потому что исправить первичные звенья не всегда удается (нейрофиброматоз, миодистрофия Дюшенна). Лечение поражения бронхов у больного муковисцидозом требует постоянного приема современных сильнодействующих лекарственных препаратов, использование которых, однако, не приводит к выздоровлению пациента.

Но не все болезни устойчивы к терапии. При расшифровке ключевых звеньев патогенеза разрабатываются успешные методы лечения.

8.2. Хромосомные болезни. Количественные и структурные аномалии хромосом

Хромосомный комплекс нормальных соматических клеток современного человека состоит из 46 хромосом ($2n = 46$). В клетках индивидуума женского пола кроме 44 аутосом имеется пара половых хромосом XX, а у лиц мужского пола — XY. Принятые формулы для изображения соответствующих кариотипов представлены следующим образом: 46, XX; 46, XY.

Хромосомные болезни — это большая группа врожденных патологических состояний с множественными врожденными

пороками развития, причиной которых является изменение количества или структуры хромосом. Возникают они в результате мутаций в половых клетках одного из родителей. Тогда все клетки организма больного имеют аномальный кариотип. Из поколения в поколение передаются не более 3–5% из них.

Однако изменение набора хромосом может произойти и во время первых делений зиготы, даже если она была сформирована из нормальных гамет. В таких случаях образуется мозаицизм, т. е. часть клеток организма имеет другой набор хромосом.

Клиническое описание этих заболеваний появилось еще до открытия их хромосомной природы. Наиболее часто встречающаяся болезнь, трисомия 21, особый вид умственной отсталости у детей, была описана в 1866 г. английским педиатром Дауном и получила название «синдрома Дауна». Н.А. Шерешевским в 1925 г. дано первое клиническое описание синдрома моносомии по X-хромосоме, а затем Г. Тернер в 1938 г. описал этот синдром. По фамилии этих ученых миосомии называют синдром Шерешевского – Тернера. Г. Клайнфельтер впервые описал аномалии в системе половых хромосом у мужчин — трисомия XXУ. Изучение хромосомных болезней активно началось с 60-х гг. XX в. благодаря широкому развертыванию цитогенетических исследований, когда полностью сложилась клиническая цитогенетика.

Учение о хромосомной патологии сложилось в результате интенсивного изучения хромосом человека и хромосомных болезней.

Была показана роль хромосомных и геномных мутаций в патологии человека, расшифрована хромосомная причина многих синдромов врожденных пороков развития. В настоящее время описано около 1 000 различных видов аномалий хромосом у человека. Примерно 100 форм имеют клинически очерченную картину и называются синдромами.

Распространенность хромосомных болезней одинакова во всех национальных и этнических группах и составляет в среднем 7–8 больных на каждую 1 000 новорожденных. В России

эта патология регистрируется примерно у 12 000 новорожденных ежегодно.

Хромосомные aberrации у плода часто являются причиной неблагоприятного исхода беременности. Около 90% эмбрионов человека, имеющих эти аномалии, погибают еще внутриутробно. Примерно 50% всех диагностированных самопроизвольных аборт обусловлены хромосомными нарушениями. Подобные нарушения выявляются у 7% мертворожденных. Примерно 45% всех случаев множественных врожденных пороков у детей составляют хромосомные синдромы.

Различают геномные синдромы и структурные изменения хромосом.

Геномные синдромы характеризуются изменением числа хромосом. У человека обнаружены только три типа геномных мутаций: *тетраплоидия*, *триплоидия* и *анеуплоидия*.

Полиплоидия редко обнаруживается у новорожденных, у которых зарегистрированы случаи триплоидии (69 хромосом) и тетраплоидии (92 хромосомы). Это нарушение хромосомного набора чаще выявляется у эмбрионов при выкидышах в первом триместре беременности.

Анеуплоидия — это увеличение или уменьшение числа хромосом, не кратное гаплоидному. Чаще всего у человека регистрируется наличие дополнительной хромосомы — трисомия по аутосомам. При этом какая-либо хромосома представлена в организме тремя копиями, а кариотип включает 47 хромосом. Возможно и больше копий (4 или 5) одной хромосомы в организме. Увеличиваться может число как аутосом, так и половых хромосом. Отсутствие одной хромосомы называется моносомией. Встречаются полисомии по половым хромосомам — три-, тетра-, пентасомии. Кариотип человека в этом случае содержит 45 хромосом. Совместимой с жизнью является только моносомия по X-хромосоме (синдром Шерешевского — Тернера).

Все хромосомные болезни принято делить на две группы:

- 1) *Связанные с аномалиями числа хромосом*. В эту группу входят три подгруппы:
 - болезни, причиной которых является нарушение числа хромосом;

- болезни, связанные с увеличением или уменьшением числа половых X- и Y-хромосом;
 - болезни, обусловленные полиплоидией — кратным увеличением гаплоидного набора хромосом.
- 2) *Связанные со структурными нарушениями (абберациями) хромосом.*

Их причинами являются:

- Транслокации — обменные перестройки между негомологичными хромосомами.
- Делеции — потери участка хромосомы.
- Инверсии — повороты участка хромосомы на 180°.
- Дупликации — удвоения участка хромосомы.
- Изохромосомия — хромосомы с повторяющимся генетическим материалом в обоих плечах.
- Возникновение кольцевых хромосом — соединение двух концевых делеций в обоих плечах хромосомы (рис. 8.1).

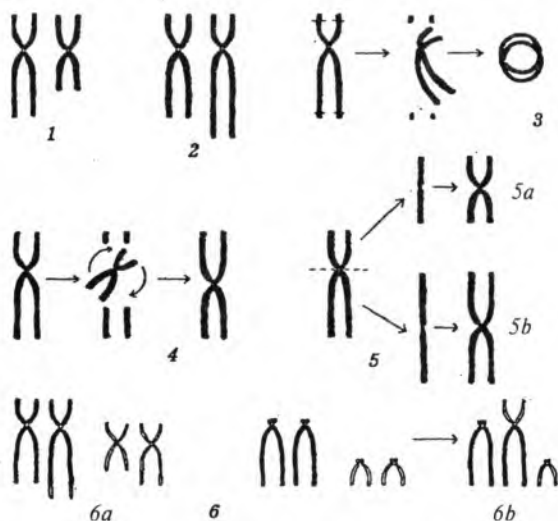


Рис. 8.1. Основные типы структурных изменений хромосом:
 1 — делеция; 2 — дупликация (частичная трисомия);
 3 — кольцевая хромосома; 4 — инверсия;
 5a и 5b — изохромосомы; 6a и 6b — транслокации

В настоящее время у человека известно более 700 таких заболеваний, вызванных структурными нарушениями хромосом. 25% приходится на аутосомные трисомии, 46% — на патологию половых хромосом. Среди хромосомных перестроек наиболее часто встречаются транслокации и делеции.

Кроме классификации хромосомных болезней на геномные синдромы и структурные aberrации выделяют сбалансированные и несбалансированные нарушения. Если транслокация взаимная, без потери участков вовлеченных в нее хромосом, то она называется *сбалансированной*.

Сбалансированные хромосомные аномалии обычно не сопровождаются фенотипическими нарушениями. При этом количество наследственного материала остается в норме, хотя структура хромосом изменяется. Сбалансированными aberrациями могут быть инверсии и транслокации (рис. 8.2, 8.3).

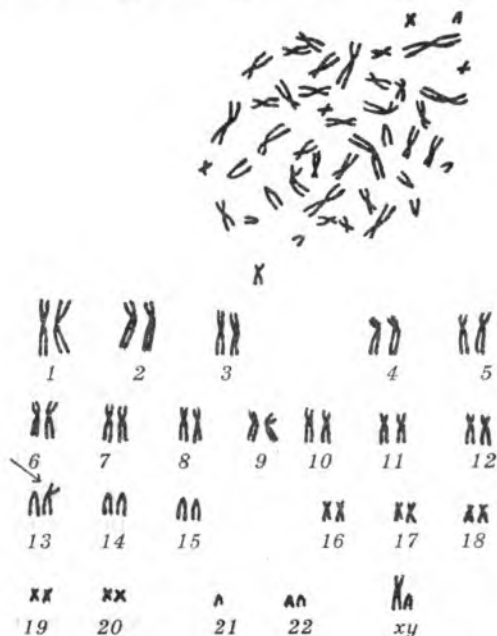


Рис. 8.2. Кариотип мужчины — носителя сбалансированной транслокации 21-й хромосомы на 13-ю хромосому

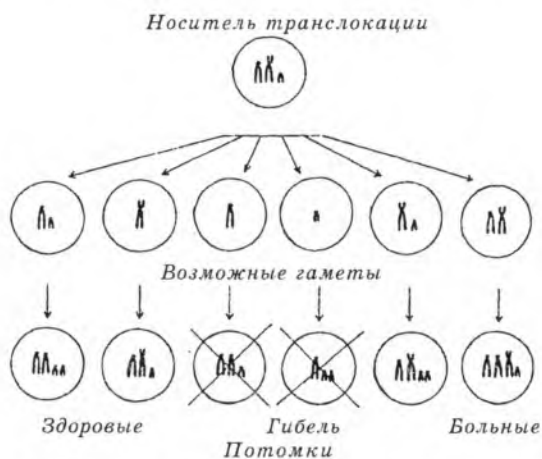


Рис. 8.3. Возможные типы гамет и кариотипы потомков носителя сбалансированной транслокации

Несбалансированные аномалии хромосом характеризуются утерей или удвоением части или целой хромосомы. В таких ситуациях происходит значительное изменение состава генетического материала, что отражается на состоянии больного. 95% всех случаев несбалансированных нарушений — это геномные синдромы (из них 75% — это синдром Дауна). Остальные 5% патологических состояний вызваны структурными абберациями хромосом.

Здоровый человек имеет повышенный риск рождения ребенка с хромосомным синдромом. Причиной такого риска является случайное расхождение хромосом в процессе мейоза, что может привести к нарушению баланса генетического материала в гаметах. Если такая половая клетка вступит в оплодотворение, то может родиться больной ребенок.

Хромосомные синдромы обычно являются спорадическими, т. е. в семье регистрируется только один такой больной. Причиной этого является то, что большинство изменений хромосом происходит в результате случайной мутации. Такие мутации чаще происходят при оогенезе, чем при сперматогенезе. Риск возникновения геномных мутаций в гаметах

значительно увеличивается с возрастом женщины, особенно если она старше 35 лет.

Точно охарактеризовать хромосомную патологию и ее варианты позволяют три основных принципа:

- 1) *Тип мутации* — характеристика хромосомной или геномной мутации с учетом конкретной хромосомы (триплоидия, простая трисомия по хромосоме 21, частичная моносомия и т. д.).
- 2) *Определение типа клеток, в которых возникла мутация*, — в гаметах или зиготе. Мутации в гаметах ведут к полным формам хромосомных болезней. У таких индивидов все клетки несут унаследованную с гаметой хромосомную аномалию. Если хромосомная аномалия возникает в зиготе или на ранней стадии дробления, то развивается организм с клетками хромосомной конституции. Такие формы хромосомных болезней называются мозаичными.
- 3) *Выявление поколения, в котором возникла мутация*. Возникла она заново в гаметах здоровых родителей, спорадически, или родители уже имели такую аномалию.

Степень тяжести физических и функциональных отклонений в организме больного определяется характером изменений хромосом. Например, геномные мутации приводят к более тяжелым нарушениям состояния здоровья ребенка, чем структурные аберрации. Мозаичные варианты трисомий сопровождаются менее выраженными изменениями фенотипа.

Данные о механизмах нарушений при хромосомных болезнях показывают, что можно выделить три типа генетических эффектов: специфические, связанные с изменением числа структурных генов, кодирующих синтез белка, — при трисомии их число увеличивается, при моносомии уменьшается; полуспецифические эффекты, обусловленные изменением числа генов, и в норме представленных в виде многочисленных копий. К таким генам относятся гены рибосомных и транспортных РНК, рибосомных и гистоновых белков, сократительных белков актина и тубулина. Эти белки контролируют этапы метаболизма клеток, процессов ее деления, межкле-

точных взаимодействий; неспецифические — связывают с измененным содержанием гетерохроматина в клетке.

Общим для всех форм хромосомных болезней является *множественность поражения*. Для них характерны врожденные пороки развития внутренних и наружных органов, замедленные внутриутробные и постнатальные рост и развитие, черепно-лицевые дизморфии, отставание психического развития, нарушения функций нервной, эндокринной и иммунной систем.

Количественные и структурные аномалии аутосом

Степень отклонений в развитии организма зависит от качественной и количественной характеристики унаследованной хромосомной болезни. Нарушения нервно-психического и физического развития особенно характерны для изменений, затрагивающих количество или структуру аутосомных хромосом. Среди них чаще всего встречаются трисомии, в первую очередь — 21-й хромосомы. Значительно реже у новорожденных выявляются трисомии других хромосом. Большинство случаев подобных изменений хромосом обычно несовместимы с жизнью, даже при внутриутробном развитии плода. Так, трисомии составляют около 50% всех случаев хромосомных aberrаций у эмбрионов при самопроизвольном прерывании беременности.

Моносомии аутосом не встречаются у новорожденных и крайне редко обнаруживаются при абортах. В экспериментах на млекопитающих было установлено, что отсутствие целой аутосомы приводит к гибели зародыша в первые дни после оплодотворения. Полные трисомии у живорожденных наблюдаются только по аутосомам, богатым гетерохроматином.

Частичные трисомии и моносомии обычно не сопровождаются столь грубыми нарушениями в жизнедеятельности организма и могут выявляться у живорожденных детей. Подобные изменения в настоящее время описаны для всех аутосом.

Сбалансированные перестройки аутосом, как правило, не приводят к фенотипическим нарушениям. Однако в потомстве носителей таких аномалий повышена вероятность возник-

новения частичных моносомии или трисомии, т. е. несбалансированных изменений хромосом. Наиболее специфичные для того или иного синдрома проявления обусловлены отклонениями в содержании сравнительно небольших сегментов хромосом. Например, специфические клинические симптомы синдрома Дауна проявляются при трисомии по сегменту длинного плеча хромосомы 21q22.1. Характерные черты синдрома Эдвардса связаны с трисомией сегмента хромосомы 18q11.

Каждой хромосомной патологии свойствен клинический полиморфизм. Проявления патологии могут быть очень широкими — от незначительных отклонений до летального эффекта. 60–70% случаев трисомии 21 заканчивается гибелью во внутриутробном периоде, в 30% случаев рождаются дети с синдромом Дауна. Моносомия по X-хромосоме среди новорожденных — синдром Шерешевского–Тернера — это 10% всех моносомных по X-хромосоме зародышей, остальные погибают. Если учесть еще доимплантационную гибель зигот X0, то живорожденные с синдромом Шерешевского–Тернера составляют 1%.

Клинико-цитогенетические характеристики наиболее распространенных хромосомных болезней

Синдром Дауна (трисомия 21) — часто встречающееся и хорошо изученное хромосомное заболевание. Впервые оно было описано в 1866 г. английским педиатром А. Дауном. В 1959 г. *J. Lejenne* с соавторами установили, что причиной синдрома Дауна является наличие дополнительной 21-й хромосомы в кариотипе больного (рис. 8.4).

Встречается у новорожденных с частотой — 1 больной на 700–800 новорожденных. Частота рождения детей с болезнью Дауна зависит от возраста женщин-матерей (до 18 лет и старше 35 лет). 80–90% всех случаев заболевания являются результатом нерасхождения хромосом в мейозе у матери или дробления зиготы. Но остальные 10–20% трисомий 21-й хромосомы вызваны нарушениями сперматогенеза у отца больного.

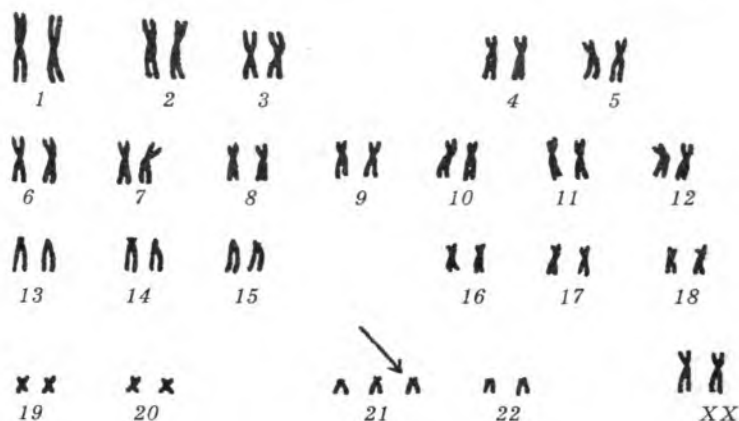


Рис. 8.4. Кариотип девочки с синдромом Дауна (трисомия 21-й хромосомы)

Синдром Дауна может возникнуть в результате разных вариантов изменений хромосом, приводящих к увеличению числа 21-й хромосомы:

- 1) Основную долю (94%) составляют случаи *простой полной трисомии 21-й хромосомы*. Кариотип таких больных можно записать следующим образом: 47, XY, +21 или 47, XX, +21.
- 2) Около 2% больных детей имеют *мозаичные варианты* синдрома Дауна. При этом часть клеток организма больного содержит дополнительную хромосому, а другие клетки имеют нормальный кариотип. Мозаичные варианты синдрома Дауна обычно сопровождаются менее выраженными изменениями фенотипа по сравнению с простой трисомией.
- 3) Почти 50% транслокационных форм наследуются от родителей-носителей, а 50% транслокаций возникают вновь. Иногда заболевание возникает при транслокации небольшого участка длинного плеча 21-й хромосомы. Эта форма заболевания регистрируется примерно в 4% случаев.

Клинические проявления синдрома Дауна разнообразны и заметны уже при рождении (рис. 8.5).

Для синдрома Дауна характерны: форма головы с уплощенным затылком; толстая кожная складка на задней поверхности шеи; лоб скошенный и узкий; лицо плоское; переносица широкая и вдавленная; язык у больных большой и виден между губами; постоянно открытый рот; толстые губы; «монголоидный» разрез глаз; типичен эпикант; ушные раковины уменьшены и деформированы. Со стороны костно-мышечной

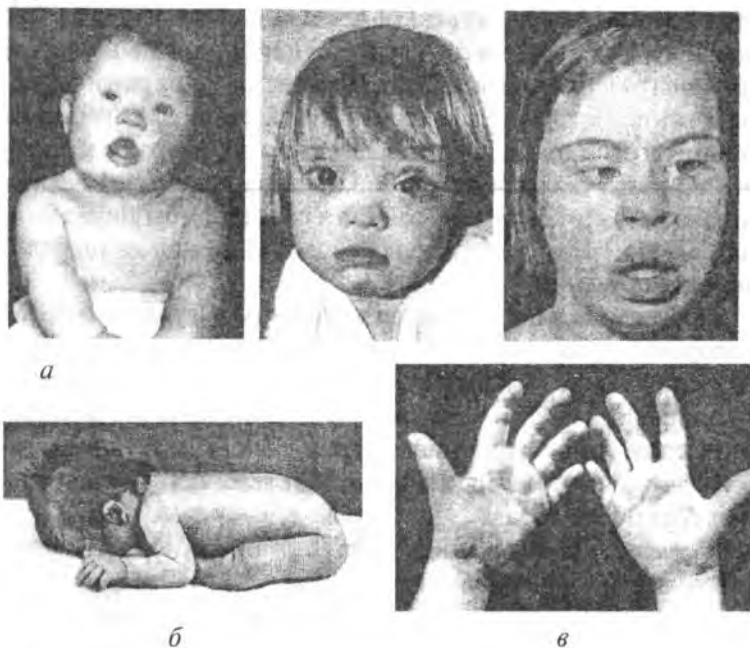


Рис. 8.5: *а* — дети разного возраста с характерными чертами синдрома Дауна (брахицефалия, круглое лицо, макроглоссия и открытый рот, эпикант, гипертелоризм, широкая переносица, «карпий рот», косоглазие); *б* — резкая гипотония у пациента с синдромом Дауна; *в* — ладони взрослого мужчины с синдромом Дауна (усиленная морщинистость, на левой руке четырехпальцевая, или «обезьянья», складка)

системы характерны: низкий рост; короткая шея; воронкообразная или килевидная грудина; широкие кисти и стопы с короткими пальцами; глубокие борозды на ладонях; первый палец на стопах широко отстоит от других пальцев — «сандаливидный промежуток»; мышечная гипотония с разболтанностью суставов.

При синдроме Дауна около 50% больных имеют врожденные пороки сердца. Обычно это дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородок.

Для всех больных этим синдромом характерна умственная отсталость — дебильность в 75% случаев, имбецильность у 20% больных, идиотия — в 5% случаев. При синдроме Дауна отмечается задержка физического и умственного развития, формирования моторных навыков и речи. Дети позже начинают ходить и говорить. У них резко нарушено абстрактное мышление. Они легче осваивают навыки, связанные с физическими движениями, чем речевые. Дети с синдромом Дауна внимательные, ласковые, послушные и общительные, терпеливые при обучении.

Продолжительность жизни при синдроме Дауна короче, чем у здоровых людей. Врожденные пороки внутренних органов, сниженная приспособляемость детей с синдромом Дауна часто приводят к смерти в первые 5 лет. Такие дети значительно чаще страдают острыми инфекциями и злокачественными заболеваниями крови. Средняя продолжительность жизни больных составляет 20 лет.

Лечение больных с синдромом Дауна должно быть комплексным и неспецифичным:

- 1) Развитие моторных навыков и всех органов чувств: зрения, слуха, осязания, обоняния.
- 2) Полноценное питание, развивающие занятия, общеукрепляющие мероприятия — массаж и гимнастика.
- 3) Стимуляция двигательной активности ребенка — в течение дня несколько раз поворачивают на животик, при этом под грудь подкладывают небольшую подушечку. В возрасте от 2 до 6 месяцев необходимо поворачивать ребенка на бочок и животик.

- 4) Использование ноотропных лекарственных средств, укрепляющих ЦНС.
- 5) В возрасте от 6 до 12 месяцев необходимо обучать ребенка присаживаться и самостоятельно сидеть.

Многие больные с трисомией 21 способны жить самостоятельно, создавать семьи, овладевать несложными профессиями. С помощью специальных методов обучения, укрепления здоровья, правильного питания и ухода, проведения необходимого лечения можно продлить жизнь таким больным.

Синдром Патау (трисомия по 13-й хромосоме) — был впервые описан в 1960 г. К. Патау с соавторами у детей с множественными пороками развития (рис. 8.6). Синдром Патау оказался вторым патологическим состоянием человека, при котором были установлены изменения хромосом. Это заболевание встречается у детей с частотой в среднем 1 больной на 6 000 новорожденных. Мальчики и девочки поражаются одинаково часто. Часть детей с синдромом Патау погибают в пренатальном периоде.

80–85% всех случаев заболевания обусловлены нерасхождением хромосом в мейозе в процессе формирования половых клеток родителей, т. е. это является результатом спонтанной

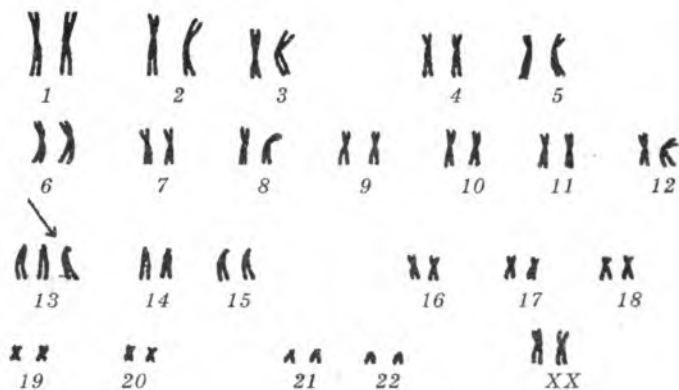


Рис. 8.6. Кариотип девочки с синдромом Патау (трисомия 13-й хромосомы)

мутации. Вероятность возникновения таких мутаций увеличивается с возрастом матери, как и при синдроме Дауна. Кариотип таких больных: 47, XX, +13 или 47, XY, +13.

Примерно 15% случаев синдрома Патау являются результатом транслокации 13-й хромосомы на какую-нибудь из хромосом группы D. Очень редко встречаются другие цитологические случаи этого синдрома: мозаицизм, изохромосомы, другие транслокации и т. д.

Хромосома 13 значительно крупнее 21-й хромосомы, и, соответственно, ее трисомия вызывает значительно более тяжелые структурные и функциональные нарушения в организме ребенка.

Для беременности таким плодом характерны многоводие и угроза выкидыша. Масса тела новорожденного с синдромом Патау ниже нормального веса.

Синдром Патау сопровождается множественными врожденными пороками развития головного мозга и лица. Окружность черепа уменьшена, что приводит к формированию микроцефалии. В теменной области волосистой части головы часто выявляется участок отсутствия кожи до 1 см в диаметре. Лоб скошенный, глазные щели узкие, переносица запавающая, глаза недоразвиты (микрофтальмия) с помутнением роговицы, ушные раковины расположены низко и деформированы. Типичным признаком синдрома Патау у всех больных являются расщелины верхней губы и нёба, часто двухсторонние (рис. 8.7).

Всегда обнаруживаются пороки нескольких наружных и внутренних органов: полидактилия на руках, и чаще двухсторонняя, дефекты перегородок сердца, аномалии мочеполовых органов, дефекты поджелудочной железы и печени. Типичными для детей с трисомией 13-й хромосомы являются пороки развития половых органов: неопущение яичек (крипторхизм) и недоразвитие полового члена у мальчиков, удвоение матки и влагалища у девочек. При подозрении на синдром Патау показано УЗИ всех внутренних органов.

В связи с тяжелыми врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау живут недолго и 95% таких больных умирают до 1-го года жизни. Однако некоторые



Рис. 8.7. Новорожденные с синдромом Патау: *б* — тригоноцефалия; двухсторонняя расщелина верхней губы и нёба; узкие глазные щели; низко расположенные; *а* — деформированные ушные раковины; микрогения; флексорное положение кистей

больные с синдромом Патау живут несколько лет. У таких больных выражена задержка психомоторного развития, имеется идиотия.

Лечение детей с синдромом Патау неспецифическое. Проводятся операции по поводу врожденных пороков развития, общеукрепляющее лечение, профилактика инфекционных и простудных заболеваний. Тщательный уход за такими пациентами облегчает их состояние, предупреждает инфекционные осложнения. Количество и состав основных ингредиентов пищи для таких больных должны соответствовать их возрасту.

Синдром Эдвардса (трисомия 18) был описан в 1960 г. Дж. Эдвардом. Почти во всех случаях синдром Эдвардса обусловлен регулярной трисомией 18-й хромосомы. Кариотип больных при этом заболевании: 47, XX, +18 или 47, XY, +18 (рис. 8.8).

Мозаицизм и транслокационные формы встречаются редко. Частота больных среди новорожденных — 1 больной ребенок на 7 000 новорожденных. Соотношение девочек и мальчиков с синдромом Эдвардса составляет 1 : 3.

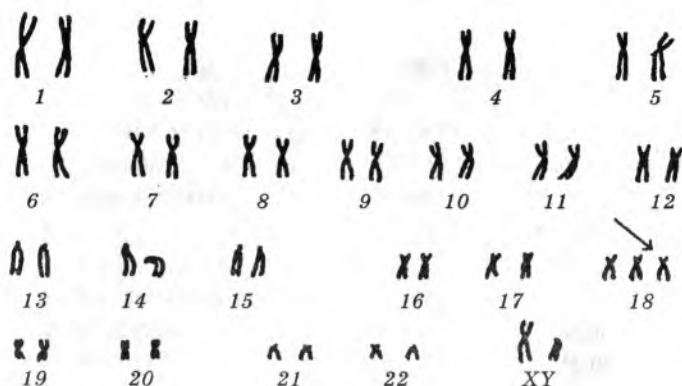


Рис. 8.8. Кариотип мальчика с синдромом Эдвардса (трисомия 18-й хромосомы)

Беременность при синдроме Эдвардса также осложняется угрозой прерывания и многоводием. Весьма характерно несоответствие размеров плода сроку беременности. При рождении дети имеют очень низкую массу тела, в среднем 2 170 г при доношенной беременности. При синдроме Эдвардса отмечается выраженная задержка пренатального развития при нормальной продолжительности беременности.

Синдром Эдвардса — это множественные врожденные пороки развития лицевой части головы, сердца, костной системы, половых органов. Чаще всего регистрируются дефекты развития конечностей, недоразвитие больших пальцев рук и лучевых костей, неправильно сформированные стопы с выступающей пяткой и провисанием свода («стопа-качалка»), укорочение первой плюсневой кости. Иногда обнаруживаются спинномозговые грыжи и расщелины верхней губы, недоразвитие глаз — микрофтальмия.

Череп имеет долихоцефалический, выступающий затылок, глазные щели короткие, нижняя челюсть и отверстие рта маленькие, челюсть скошена назад, ушные раковины деформированы и расположены низко, слуховой проход узкий, грудина укорочена, грудная клетка широкая. Отмечается флексорное

положение кистей рук. Имеется аномальная стопа — пятка выступает, а свод стопы провисает, первый палец стоп короче второго пальца. Мышечный тонус у таких больных обычно повышен. Дети лежат в кроватке, отведя голову назад, с согнутыми конечностями. У большинства пациентов с синдромом Эдвардса определяются пороки сердца и чаще всего — дефект межжелудочковой перегородки.

Часто выявляются пороки развития желудочно-кишечного тракта: атрезия (отсутствие отверстия) пищевода, незавершенный поворот кишечника и т. д. У таких детей отмечаются недоразвитие (гипоплазия) легких, сращение почек, удвоение мочеточников, неопущение яичек (крипторхизм) у мальчиков (рис. 8.9).

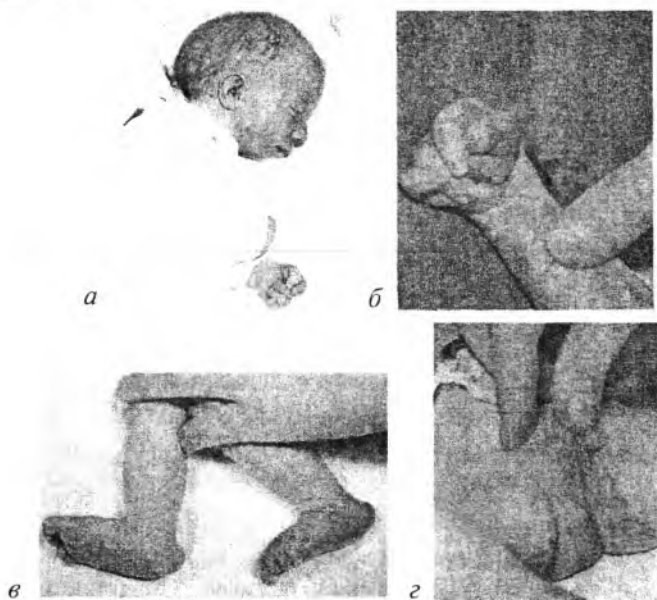


Рис. 8.9: а — новорожденный с синдромом Эдвардса (выступающий затылок, микрогенития, флексорное положение кисти); б — характерное для синдрома Эдвардса положение пальцев (возраст ребенка 2 месяца); в — стопа-качалка (пятка выступает, свод провисает); г — гипогенитализм у мальчика (крипторхизм, гипоспадия)

Дети с синдромом Эдвардса умирают до 1 года от осложнений, связанных с врожденными пороками развития, таких как сердечно-сосудистая недостаточность, пневмония, кишечная непроходимость. Для больных старшего возраста характерна глубокая умственная отсталость. Уход за больными в основном заключается в предупреждении инфекционных осложнений.

Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом

Полисомии по половым хромосомам представляют собой большую группу хромосомных болезней, с различными комбинациями дополнительных X- или Y-хромосом и комбинациями разных клонов в случае мозаицизма. Общая частота полисомии по X- или Y-хромосомам среди новорожденных составляет 1,5 : 1000–2 : 1000. В основном это полисомии XXX, XXU и XYU. 25% составляют мозаичные типы полисомий по половым хромосомам.

В отличие от аутосомных трисомий клиническая картина этих патологических состояний характеризуется нарушением полового развития.

Синдромы полисомии X-хромосомы включают в себя трисомию X (кариотип пациентки — 47, XXX), тетрасомию X (48, XXXX), пентасомию X (49, XXXXX). Дополнительные X-хромосомы у таких людей инактивируются, поэтому такие патологические состояния являются совместимыми с жизнью, несмотря на выраженный хромосомный дисбаланс.

Трисомия X-хромосомы среди новорожденных девочек составляет 1 : 1000. Обычно такая патология обнаруживается при случайном массовом обследовании детей. Женщины с кариотипом XXX в полном или мозаичном варианте имеют нормальное физическое и психическое развитие. Объясняется это тем, что в клетках две X-хромосомы гетерохроматинизированы, а функционирует лишь одна, как у нормальной женщины. Однако при трисомии X с возрастом увеличивается риск возникновения психических заболеваний. Интеллектуальное развитие нормальное или на нижней границе нормы. У неко-

торых женщин имеются нарушения репродуктивной функции — аменорея, дисменорея, ранняя менопауза. Редко обнаруживаются другие патологические изменения: микроцефалия, косоглазие, сколиоз, высокий рост, нарушение менструальной функции и бесплодие.

Увеличение числа X-хромосом в кариотипе сопровождается усугублением поражения нервной системы, формированием пороков развития и нарушением функции половых органов.

При тетрасомии и пентасомии X-хромосомы у пациенток отмечаются значительная умственная отсталость, судороги, недоразвитие гениталий, пороки развития конечностей (их маленькие размеры, сращение лучевой и локтевой костей), врожденные пороки сердца, необычный внешний вид. Варианты синдрома X-полисомии без Y-хромосомы с числом более 3 встречаются редко. С увеличением числа дополнительных X-хромосом нарастают отклонения от нормы.

Диагностика полисомии X-хромосомы основывается на исследовании кариотипа. Заключение об избыточном количестве X-хромосом можно предварительно сделать на основании исследования полового хроматина. Снижение интеллекта от пограничной умственной отсталости до различных степеней олигофрении, черепно-лицевые дисформии, аномалии зубов, скелета и половых органов описаны у $\frac{2}{3}$ больных женщин с тетра- и пентасомией X.

Методика терапии при синдроме полисомии по X-хромосоме диктуется теми патологическими нарушениями, которые отмечаются у пациенток.

Синдром Шерешевского—Тернера (45, X) — это единственная форма у рожденных детей, с кариотипом 45, X, 90% зачатий abortируется самопроизвольно. Впервые этот синдром был описан русским ученым Н.А. Шерешевским в 1925 г. В 1938 г. Г. Тернер дал полное описание этого заболевания, которое получило название синдрома Шерешевского—Тернера. Позже была установлена этиология заболевания — моносомия по X-хромосоме у женщин.

Частота этого синдрома составляет 1 : 3 000 новорожденных девочек.

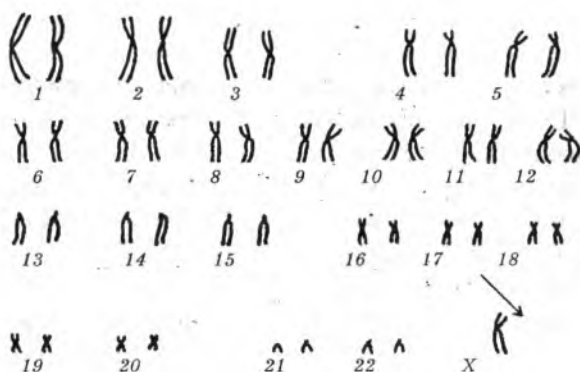


Рис. 8.10. Кариотип девочки с синдромом Шерешевского-Тернера (моносомия X-хромосомы)

Чаще всего при этом заболевании регистрируется полная моносомия по X-хромосоме (60% всех больных) (рис. 8.10), из них в 80–85% случаев имеет материнское происхождение, а в 15–20% — отцовское.

Кариотип больных при этом заболевании включает 45 хромосом с одной X-хромосомой (45, X). Кроме истинной моносомии во всех клетках встречаются другие формы хромосомных аномалий по половым хромосомам. Среди них делеции короткого или длинного плеча X-хромосомы 46, X, Xp-; 46, X, Xq-). Часто выявляются формы мозаицизма, примерно в 20% всех случаев.

Беременность плодом с этим заболеванием сопровождается выкидышем.

Для синдрома Шерешевского-Тернера характерны: гипогонадизм, недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков; врожденные пороки развития; низкий рост. Проявлением заболевания являются короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками, лимфатический отек на тыльных поверхностях кистей рук, предплечий, стоп и голеней. Подобные изменения развиваются не у всех девочек с синдромом Шерешевского-Тернера. Часто в первые годы жизни у детей встречаются разные врожденные пороки сердца

и почек, до 20% случаев. В подростковом возрасте можно заметить задержку роста ребенка. Необходимо учитывать, что 80% всех случаев низкорослости у девочек обусловлены синдромом Шерешевского–Тернера. Рост взрослых девушек с этим заболеванием составляет в среднем 135–140 см. Характерным для синдрома Шерешевского–Тернера является задержка полового развития у девочек 12–14 лет. Телосложение у таких пациентов коренастое. На коже часто расположено множество родинок. Подбородок несколько выступает вниз, уши расположены низко. Грудная клетка широкая, «щитообразная». Соски расставлены широко друг от друга — гипертелоризм сосков. Часто выявляются различные деформации скелета: воронкообразная грудная клетка, вальгусное положение предплечий и голеней и др. (рис. 8.11). Интеллектуальное развитие пациенток с этим заболеванием близко к норме. Однако для таких больных характерны инфантильность и снижение познавательных способностей.

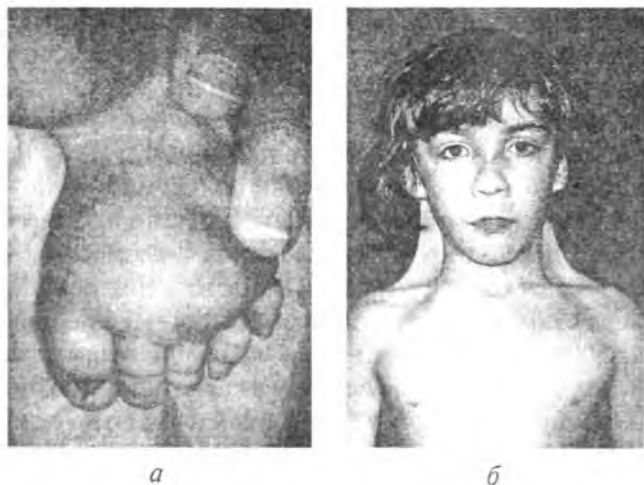


Рис. 8.11: *а* — лимфатический отек стопы у новорожденного с синдромом Шерешевского–Тернера, маленькие выпуклые ногти; *б* — девочка с синдромом Шерешевского–Тернера (шейные крыловидные складки, широко расположенные и недоразвитые соски молочных желез)

У взрослых с синдромом Шерешевского—Тернера отмечают нарушение скелета, черепно-лицевые дисформии, вальгусную девиацию коленных и локтевых суставов, остеопороз, бочкообразную грудную клетку, птоз, эпикант, ретрогению, бесплодие. Но было известно несколько случаев беременностей у женщин с полной моносомией по X-хромосоме.

Лечение при этом заболевании комплексное. До 12—14 лет таким девочкам проводится терапия, корригирующая задержку роста. С 13—14 лет проводится гормональное лечение препаратами женских половых гормонов, которые вызывают формирование вторичных половых признаков и менструального цикла. Оперативно исправляются врожденные пороки развития. Современные методы гормональной терапии и экстракорпорального оплодотворения с использованием донорской яйцеклетки уже дали возможность рождения здорового ребенка нескольким женщинам, имеющим моносомию по X-хромосоме. Проводится психотерапия. Своевременное применение всех методов лечения, применение генно-инженерного гормона роста обеспечивают почти полную компенсацию патологических проявлений у этих больных.

Синдром Клайнфельтера — наиболее часто встречающийся с типичной картиной синдром с набором 47, XXУ. Болеют только мальчики. Включает случаи полисомии по половым хромосомам в кариотипе у мужчины, при которых имеется не менее двух X-хромосом и не менее одной Y-хромосомы. Впервые был описан в 1942 г. (рис. 8.12). Частота синдрома Клайнфельтера в полном и мозаичном вариантах — 1 больной ребенок на 500—700 новорожденных. Около 80% всех случаев заболевания связаны с присутствием в кариотипе дополнительной X-хромосомы (47, XXУ). У других пациентов с синдромом Клайнфельтера в основном регистрируются мозаичные формы, когда, например, часть клеток организма больного может содержать нормальный набор хромосом.

Характерная клиническая картина формируется примерно к 12—15-летнему возрасту, когда обычно впервые обнаруживается недоразвитие яичек и вторичных мужских половых признаков, увеличиваются молочные железы — гинекомастия.

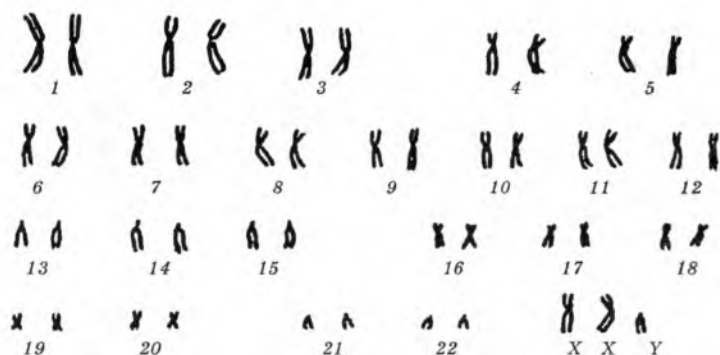


Рис. 8.12. Кариотип мальчика с синдромом Клайнфельтера

Вторичные половые признаки выражены слабо. Телосложение — узкие плечи, широкий таз. В резко уменьшенных яичках не происходит сперматогенез (азооспермия, олигоспермия). Нарушение развития гениталий сопровождается стойким бесплодием.

Больные с синдромом Клайнфельтера высокого роста. Часто встречаются диспропорционально длинные нижние конечности, сколиоз, деформация грудной клетки. У некоторых больных с этим синдромом выявлялись катаракты, снижение слуха, врожденные пороки сердца, варикозное расширение вен.

Достаточно часто у мальчиков с синдромом Клайнфельтера регистрируется умственная отсталость легкой степени (рис. 8.13).

Степень тяжести умственной отсталости нарастает с увеличением числа X-хромосом в кариотипе больного.



Рис. 8.13. Синдром Клайнфельтера

Так, больные с 49, XXXXY страдают глубокой олигофренией. В то же время интеллект у людей с 47, XXY может быть нормальным.

В лечении таких пациентов используют препараты мужских половых гормонов, которые корректируют вторичные половые признаки, но это не приводит к восстановлению сперматогенеза, больные имеют стойкое бесплодие.

Синдром дисомии по Y-хромосоме (кариотип 47, XYY) встречается довольно часто. Частота этой патологии составляет 1 : 1000 новорожденных мальчиков и возрастает до 10% у мужчин выше 2 м. Значительно реже регистрируются трисомии Y-хромосомы (48, XYYY) и тетрасомии Y-хромосомы (49, XYYYY).

По физическому и умственному развитию они в большинстве случаев не отличаются от нормальных индивидов. Заметных отклонений в половой и эндокринной системах нет. Такие мужчины могут иметь детей. Однако для 35% пациентов с полисомией Y-хромосомы характерны ускорение роста в детском возрасте, высокий рост у взрослого не ниже 186 см, удлинение конечностей, грубые черты лица, выступающие надбровные дуги и переносье, увеличенная нижняя челюсть, нарушение поведения (агрессивность, асоциальные поступки). У некоторых больных с возрастом развивается шизофрения и эпилепсия. Часто регистрируется умственная отсталость, степень тяжести которой также зависит от количества Y-хромосом в кариотипе мальчика. Чем их больше, тем значительней интеллектуальная недостаточность.

8.3. Заболевания, обусловленные структурными аномалиями хромосом

К синдромам, обусловленным внутривитросомными перестройками, относятся частичные трисомии и моносомии аутосом, наряду с делециями, инверсиями и дупликациями. Структурные аномалии хромосом обычно сопровождаются меньшим генным дисбалансом, чем полные трисомии, по-

этому они описаны у живорожденных детей для всех типов аутосом.

Синдром «кошачьего крика» (5p-) — это частичная моносомия по короткому плечу хромосомы 5 (5p-). Заболевание было описано в 1963 г. Дж. Леженом. У детей с умственной отсталостью и необычным лицом было обнаружено уменьшение размера короткого плеча хромосомы из группы В. Причиной данного заболевания является делеция от 1/3 длины короткого плеча одной из 5-й пары хромосом (рис. 8.14). Соотношение мужчин и женщин составляет 1 : 1,3. Кариотип больного ребенка 46, XX, 5p- или 46, XY, 5p-. Синдром моносомии 5p- является самым частым среди заболеваний, вызванных структурным изменением хромосом. Частота синдрома достаточно высокая для структурных синдромов — 1 новорожденный из 45 000.

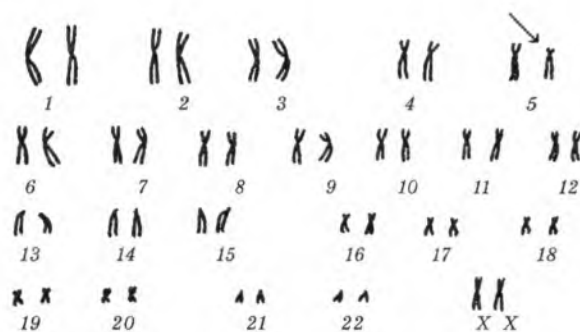


Рис. 8.14. Кариотип девочки с синдромом «кошачьего крика» (делеция короткого плеча 5-й хромосомы)

У девочек данный синдром регистрируется несколько чаще (рис. 8.15).

Некоторые больные с синдромом 5p- достигают зрелого возраста, хотя все же большинство из них погибает в раннем детстве от пневмонии или сердечно-сосудистой недостаточности.



Рис. 8.15: *а* — ребенок с выраженными признаками синдрома «кошачьего крика» (микроцефалия, лунообразное лицо, эпикант, гипертелоризм, широкая плоская спинка носа, низко расположенные ушные раковины); *б* — ребенок с маловыраженными признаками синдрома «кошачьего крика»

Клиническая картина синдрома 5p- у грудного ребенка характеризуется специфическим криком, напоминающим кошачий крик, обусловленный сужением гортани или патологией голосовых связок.

Почти у всех больных имеются различные изменения мозговой части лица и черепа. У больных отмечается лунообразное лицо, гипертелоризм, микроцефалия, микрогения, эпикант, высокое нёбо, плоская спинка носа. С увеличением возраста ребенка специфический крик и мышечная гипотония постепенно исчезают. Кроме того, встречаются врожденные пороки сердца и некоторых других внутренних органов.

Вместе с тем становятся все более заметными задержка умственного и физического развития, микроцефалия (малые размеры черепа), обнаруживаются косоглазие, атрофия зрительных нервов, изменение сетчатки.

Продолжительность жизни больных с синдромом 5p- зависит от тяжести врожденных пороков внутренних органов, медицинской помощи. Большинство больных умирают в первые годы жизни, некоторые достигают 10-летнего возраста. Единичные больные достигают 50-летнего возраста.

8.4. Генные болезни

Причины генных заболеваний

Генные болезни — различная по клиническим проявлениям группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне, которые изменяют молекулярную структуру отдельных генов и делают их способными контролировать развитие патологических признаков человека. Гены патологических признаков человека являются аллельными вариантами генов, детерминирующих его нормальные признаки. Частота генных болезней составляет 1–2%. Частоту генных болезней считают высокой, если встречается 1 случай на 10 000 новорожденных.

В настоящее время известно более 4 000–5 000 генных болезней человека, с различной клинической картиной, различиями в возрасте, скорости нарастания симптомов, тяжести их проявления и последствиями. Частота этих болезней 1 : 500–1 : 100 000 и реже.

Изменение структуры гена обычно является унаследованным, а возраст проявления действия аномального гена может варьировать. Заболевания, обусловленные такими мутациями, обнаруживаются как при рождении ребенка, например синдром Меккеля, так и в более поздние возрастные периоды, вплоть до старческого — например, хорея Гентингтона.

У человека описаны виды генных мутаций, обуславливающие наследственные болезни: делеции, инсерции (вставки), миссенс, сдвиг рамки считывания, нарушение сплайсинга, нонсенс, увеличение числа тринуклеотидных повторов. Любой из этих видов может привести к наследственным болезням. Установлено, что мутации в разных частях одного гена ведут к различным болезням. Мутации, вызывающие наследственные болезни, могут затрагивать структурные, транспортные и эмбриональные белки, ферменты. Существует несколько уровней регуляции синтеза белка: претранскрипционный, транскрипционный и трансляционный.

Первично возникшая генная мутация фенотипически проявится, только если ген приобретет свойство доминантности

или располагается на X-хромосоме у мужчины, этим объясняется рождение больного ребенка с аутосомно-доминантным или X-сцепленным заболеванием в семьях, где ранее такой патологии не регистрировалось. Очень трудно обнаружить мутацию, приведшую к рецессивности гена. В гетерозиготном состоянии такой ген может наследоваться из поколения в поколение, практически не влияя на фенотип. Поведение некоторых патологических генов может отклониться от менделевско-моргановских правил в связи с фенотипическими эффектами (стерильность, летальность). Например, мутации в разных частях RET-онкогена ведут к четырем клинически разным наследственным болезням. Такими являются две формы полиэндокринного аденоматоза ZA и ZB, семейной медуллярной тиреоидной карциномы, семейной болезни Гиршпрунга.

Моногенные формы генных заболеваний наследуются в соответствии с законами Менделя, это патологические состояния, причиной которых является мутация генов. По типу наследования они делятся на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X- или Y-хромосомами. Моногенная патология определяется примерно у 3% новорожденных и является причиной 10% младенческой смертности. В России зарегистрировано около 1,5 млн человек, страдающих этими болезнями.

В общей сумме частота всех моногенных заболеваний составляет 2,5–30,0% на 1 000 новорожденных. Из них аутосомно-доминантная патология регистрируется у 0,2–0,85% детей, аутосомно-рецессивная — у 0,2–0,5; X-сцепленная — у 0,05–0,7%.

В отличие от хромосомных синдромов частота моногенных заболеваний очень варьирует в разных популяциях. Это характерно в первую очередь для аутосомно-рецессивных синдромов.

Генные патологии обусловлены мутациями в структурных генах, осуществляющих свою функцию через синтез полипептидов. Начало любой генной болезни связано с первичным эффектом мутантного аллеля. Схема генных болезней состоит из ряда звеньев: мутантный аллель → измененный первич-

Таблица 8.1

Распространенность генных болезней

Болезнь	Распространенность	Тип наследования
Фенилкетонурия	1 : 10 000	А-Р
Ахондроплазия	1 : 100 000	А-Д
Первичный гемохроматоз	1 : 500	А-Р
Неполипозный рак толстой кишки (синдром Линча)	1 : 200–1 : 2 000	А-Д
Муковисцидоз	1 : 1 600–1 : 3 000	А-Р
Нейрофиброматоз	1 : 4 000	А-Д
Миотоническая дистрофия	1 : 8 000–1 : 10 000	А-Д
Миопатия Дюшенна–Беккера	1 : 3 000–1 : 5 000 (мальчики)	Р-Х-сцепленный
Синдром Элерса–Данло (все формы)	1 : 5 000	А-Д, А-Р, Р-Х-сцепленный
Синдром Марфана	1 : 10 000–1 : 15 000	А-Д

Примечание. А — аутосомный, Д — доминантный, Р — рецессивный

ный продукт → цепь последующих биохимических процессов клетки → органы → организм. На молекулярном уровне в результате мутации возможны следующие варианты: синтез аномального белка, выработка избыточного количества генного продукта, отсутствие выработки продукта, выработка уменьшенного количества продукта. Патогенез генных болезней продолжается на клеточном уровне. При различных болезнях могут поражаться как отдельные структуры клетки — митохондрии, липосомы, мембраны, так и органы человека.

Особенностью генных болезней является их *гетерогенность* — одно и то же фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено мутациями в разных генах или разными мутациями внутри одного гена. Изменение структуры

гена приводит либо к отсутствию кодирующего белка, либо к патологическому изменению его свойств. Фенотипически подобные нарушения проявляются как дефект обмена веществ или врожденный порок развития. Однако часто у больного обнаруживается сочетание как биохимических изменений, так и аномалий структуры органов.

Генетическая гетерогенность обусловлена не только мутациями разных генов, но и множественными аллелями одного гена. Множественный аллелизм обуславливает вариабельность клинических проявлений наследственного заболевания у людей из разных семей. При этом регистрируются разные типы наследования одного заболевания. Так, мотосенсорная нейропатия II типа может передаваться как аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или X-сцепленный рецессивный признак.

К генным болезням относятся многочисленные болезни обмена веществ, связанные с нарушением обмена углеводов, белков, жиров, стероидов, пуринов, билирубинов и др.

Кроме того, результат действия аномального гена зависит и от других генов, входящих в генотип. При этом генетически обусловленные особенности обмена веществ могут модифицировать течение моногенного заболевания, формируя индивидуальность клинической картины.

Клиническая характеристика наследственных болезней может изменяться и под воздействием факторов внешней среды, которые или способствуют возникновению патологического состояния, или препятствуют этому.

Распространенность многих *доминантных* болезней определяется в основном новыми мутациями. У больных снижена репродуктивная функция по биологическим или социальным причинам. Так, только 10% случаев ахондроплазии относятся к семейным. Семейные формы нейрофиброматоза I типа составляют 50–70%. Снижена репродуктивная способность при синдроме Марфана. Поздно начинающиеся аутосомно-доминантные болезни (хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера) не отражаются на репродуктивной способности (число детей).

К началу болезни (после 35–40 лет) деторождение уже заканчивается.

Распространенность *рецессивных* болезней определяется частотой гетерозигот в популяциях. Популяционные закономерности распределения генов и генотипов таковы, что частота гетерозиготов много раз выше частоты гомозигот по мутантному аллелю. Накопление гетерозигот в популяциях обусловлено оставлением потомства по сравнению с гомозиготами по нормальному и патологическому аллелям. Распространенность генных болезней определяется популяционными закономерностями поведения генов.

Аутосомно-доминантные заболевания

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена). Это одно из наиболее часто встречающихся моногенных заболеваний, тяжелая полисистемная болезнь с аутосомно-доминантным типом наследования. Известно семь нозологических форм, среди которых периферический нейрофиброматоз НФ-1 занимает ведущее место. Его генетика и клиническая картина полностью изучены. В гене НФ-1 обнаружено более 100 мутаций, он расположен на 17-й хромосоме. Заболевание проявляется с рождения или в первом десятилетии. Наиболее тяжело поражается нервная система. На коже появляются светло-коричневые пигментные пятна, число и размер которых нарастает с возрастом. Форма пятен овальная, располагаются они на спине, груди и животе. Наличие у ребенка 5 пятен диаметром 0,5 см, у взрослого 6 с диаметром 1,5 см позволяет думать о нейрофиброматозе. Решающим признаком является появление двух нейрофибром. Количество нейрофибром может быть различным, до несколько сотен, а их масса достигать 15 кг, они представляют собой мягкие узелки, которые при надавливании проваливаются в середине. У некоторых больных развиваются массивные диффузные опухолевидные образования. Располагаются они на любом участке тела, по ходу нервных стволов, иногда захватывают крупные нервы. Почти у всех наблюдаются изменения костной системы —

сколиоз, кифоз, локальный гигантизм, черепно-лицевые аномалии. Дисплазия глазницы сочетается с плексиформной нейрофибромой глазницы. После полового созревания на радужке обнаруживаются маленькие узелки-нейрофибромы почти у всех больных. К частым симптомам этого заболевания относятся веснушки в подмышечной и паховой области и пятнистая гиперпигментация кожи верхней части груди и промежности (рис. 8.16).

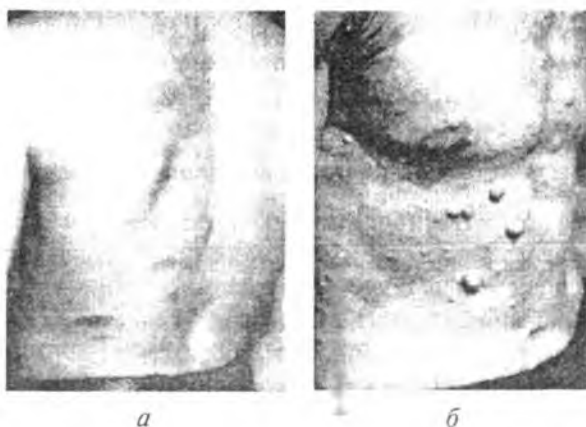


Рис. 8.16: *а* — типичные светло-коричневые пятна у молодого мужчины с нейрофиброматозом I типа; *б* — многочисленные нейрофибромы разных размеров у мужчины с нейрофиброматозом I типа

Синдром Марфана (СМ) — типичная аутосомно-доминантная болезнь, хорошо изученная в клинико-генетическом плане. Наследственная доминантная болезнь соединительной ткани. Причиной синдрома Марфана являются мутации в гене фибриллина (локализация в хромосоме 15q21).

Симптоматика СМ многосистемная и разнообразная: от легких форм, трудноотличимых от нормы, до инвалидизирующего течения.

Наиболее специфичными для СМ являются нарушения скелета, вывих хрусталика, сердечно-сосудистые изменения, эктазия твердой мозговой оболочки.

1. Мышечно-скелетная система: арахнодактилия, долихостеномелия, высокий рост, длинные конечности, деформация позвоночника (сколиоз, грудной лордоз, гиперкифоз), деформация передней стенки грудной клетки (вдавленная грудь, «куриная» грудь или оба варианта), ненормальная подвижность суставов (гиперподвижность, врожденные контрактуры или оба варианта), плоская стопа, высокое арковидное нёбо, недоразвитие вертлужной впадины, мышечная гипотония.
2. Глаза: вывих хрусталика, миопия, отслоение сетчатки, большая роговица, удлиненная ось глазного яблока, уплощение роговицы.



Рис. 8.17. Диагностические критерии арахнодактилии при синдроме Марфана

3. Сердечно-сосудистая система: аортальная регургитация, аневризма восходящей части аорты, расслоение аорты, митральная регургитация, застойные сердечные нарушения, пролапс митрального клапана, кальцификация митрального отверстия, аритмия.
 4. Наружные покровы: паховые грыжи, атрофические стрии.
 5. Легочная система: спонтанный пневмоторакс.
 6. Нервная система: эктазия твердой мозговой оболочки, включая пояснично-крестцовое менингоцеле, аномалии развития нервной системы.
- Клинический полиморфизм выражен очень ярко, но его причины неясны. Разницы в клинической картине случаев,

унаследованных от больных родителей, и спорадических случаев нет. Вероятность рождения ребенка с синдромом Марфана повышается с увеличением возраста отца (особенно после 35 лет).

Диагностические критерии СМ должны тщательно учитываться, поскольку ряд других врожденных дисплазий соединительной ткани (наследственной или еще не выясненной природы) могут быть приняты за СМ.

При несомненном СМ у родственника I степени родства этот диагноз можно установить у пробанда, имеющего проявления болезни в двух системах (органах) и более. Наиболее специфичными проявлениями для диагностики считаются вывих хрусталика, расширение аорты, расслоение аорты, экзостозы реберной дуги.

При отсутствии болезни у родственников I степени родства у пробанда нарушения должны быть обнаружены у пробанда нарушений в двух других системах с наиболее специфическими проявлениями (глаза, скелет, сердце) в одной из них.

Прогноз жизни при СМ определяется прежде всего состоянием сердечно-сосудистой системы. При выраженной форме СМ продолжительность жизни около 26 лет, но часть больных доживают до глубокой старости. Синдром множественных пороков развития.

Синдром Холт—Орама. Заболевание представляет собой моногенный синдром множественных пороков развития, обусловленный мутациями на генном уровне.

Клиническая картина — аномалии верхних конечностей и врожденные пороки сердца. Со стороны верхних конечностей отмечаются следующие пороки развития: гипо- или аплазия 1-го пальца кисти, трехфаланговый 1-й палец кисти, гипо- или аплазия лучевой кисти (чаще слева).

Могут наблюдаться: сколиоз, воронкообразная деформация грудины, синдактилия, клинодактилия, гипоплазия лопаток, костей кисти, запястья.

Врожденные пороки сердца — дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, пролапс митрального клапана,

коартация аорты, стеноз легочной артерии, тетрада Фалло, открытый аортальный проток и др.

Тщательному обследованию подлежат родственники таких больных — рентгенография кисти, эхокардиография. Диагностика основана на клинико-генеалогических данных, а также параклинического обследования.

Аутосомно-рецессивные заболевания

Наследственные болезни аминокислотного обмена — самая многочисленная группа наследственных болезней. Почти все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Заболевания обусловлены недостаточностью того или иного фермента, ответственного за синтез аминокислот. Болезни сопровождаются рвотой, летаргическим

Н.
проявляется снижение умственного и физи

Фенилкетонурия (ФКУ) — одно из самых распространенных заболеваний, вызванное нарушением аминокислотного обмена. В мире один больной ФКУ ребенок обнаруживается с частотой 1 : 1 000. Однако в популяциях имеются значительные различия: в Ирландии 1 : 4 500, Турции 1 : 2 600, Швеции 1 : 30 000, Японии 1 : 119 000 детей. В России частота ФКУ колеблется в пределах 1 случая на 7–10 тыс. новорожденных. Очень редко ФКУ встречается среди негров, евреев-ашкенази. Частота гетерозиготного носительства в большинстве европейских популяций составляет 1 : 100.

Основной причиной болезни является резкое снижение активности фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, который способствует превращению аминокислоты фенилаланина в тирозин. Фенилаланин относится к жизненно необходимым аминокислотам. Такие аминокислоты не синтезируются в организме, а поступают с продуктами питания, содержащими белок. Фенилаланин входит в состав многих белков человека, имеет большое значение для созревания нервной системы. Локус, определяющий структуру фенилаланингидроксилазы, локализован на длинном плече 12-й хромосомы.

1. Мышечно-скелетная система: арахнодактилия, долихостеномелия, высокий рост, длинные конечности, деформация позвоночника (сколиоз, грудной лордоз, гиперкифоз), деформация передней стенки грудной клетки (вдавленная грудь, «куриная» грудь или оба варианта), ненормальная подвижность суставов (гиперподвижность, врожденные контрактуры или оба варианта), плоская стопа, высокое арковидное нёбо, недоразвитие вертлужной впадины, мышечная гипотония.
2. Глаза: вывих хрусталика, миопия, отслоение сетчатки, большая роговица, удлинённая ось глазного яблока, уплощение роговицы.



Рис. 8.17. Диагностические критерии арахнодактилии при синдроме Марфана

3. Сердечно-сосудистая система: аортальная регургитация, аневризма восходящей части аорты, расслоение аорты, митральная регургитация, застойные сердечные нарушения, пролапс митрального клапана, кальцификация митрального отверстия, аритмия.
 4. Наружные покровы: паховые грыжи, атрофические стрии.
 5. Легочная система: спонтанный пневмоторакс.
 6. Нервная система: эктазия твердой мозговой оболочки, включая пояснично-крестцовое менингоцеле, аномалии развития нервной системы.
- Клинический полиморфизм выражен очень ярко, но его причины неясны. Разницы в клинической картине случаев,

унаследованных от больных родителей, и спорадических случаев нет. Вероятность рождения ребенка с синдромом Марфана повышается с увеличением возраста отца (особенно после 35 лет).

Диагностические критерии СМ должны тщательно учитываться, поскольку ряд других врожденных дисплазий соединительной ткани (наследственной или еще не выясненной природы) могут быть приняты за СМ.

При несомненном СМ у родственника I степени родства этот диагноз можно установить у пробанда, имеющего проявления болезни в двух системах (органах) и более. Наиболее специфичными проявлениями для диагностики считаются вывих хрусталика, расширение аорты, расслоение аорты, экзостозы ребер.

При отсутствии болезни у родственников у пробанда нарушений в двух системах (органах) и вовлечении в патологический процесс по меньшей мере двух других систем с наиболее специфическими проявлениями (глаза, скелет, сердце) в одной из них.

Прогноз жизни при СМ определяется прежде всего состоянием сердечно-сосудистой системы. При выраженной форме СМ продолжительность жизни около 26 лет, но часть больных доживают до глубокой старости. Синдром множественных пороков развития.

Синдром Холт—Орама. Заболевание представляет собой моногенный синдром множественных пороков развития, обусловленный мутациями на генном уровне.

Клиническая картина — аномалии верхних конечностей и врожденные пороки сердца. Со стороны верхних конечностей отмечаются следующие пороки развития: гипо- или аплазия I-го пальца кисти, трехфаланговый I-й палец кисти, гипо- или аплазия лучевой кисти (чаще слева).

Могут наблюдаться: сколиоз, воронкообразная деформация грудины, синдактилия, клинодактилия, гипоплазия лопаток, костей кисти, запястья.

Врожденные пороки сердца — дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, пролапс митрального клапана,

коартация аорты, стеноз легочной артерии, тетрада Фалло, открытый аортальный проток и др.

Тщательному обследованию подлежат родственники таких больных — рентгенография кисти, эхокардиография. Диагностика основана на клинико-генеалогических данных, а также параклинического обследования.

Аутосомно-рецессивные заболевания

Наследственные болезни аминокислотного обмена — самая многочисленная группа наследственных болезней. Почти все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Заболевания обусловлены недостаточностью того или иного фермента, ответственного за синтез аминокислот. Болезни сопровождаются рвотой, летаргическим

Н. ...
проявляется снижение умственного и физического

Фенилкетонурия (ФКУ) — одно из самых распространенных заболеваний, вызванное нарушением аминокислотного обмена. В мире один больной ФКУ ребенок обнаруживается с частотой 1 : 1 000. Однако в популяциях имеются значительные различия: в Ирландии 1 : 4 500, Турции 1 : 2 600, Швеции 1 : 30 000, Японии 1 : 119 000 детей. В России частота ФКУ колеблется в пределах 1 случая на 7–10 тыс. новорожденных. Очень редко ФКУ встречается среди негров, евреев-ашкенази. Частота гетерозиготного носительства в большинстве европейских популяций составляет 1 : 100.

Основной причиной болезни является резкое снижение активности фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, который способствует превращению аминокислоты фенилаланина в тирозин. Фенилаланин относится к жизненно необходимым аминокислотам. Такие аминокислоты не синтезируются в организме, а поступают с продуктами питания, содержащими белок. Фенилаланин входит в состав многих белков человека, имеет большое значение для созревания нервной системы. Локус, определяющий структуру фенилаланин-гидроксилазы, локализован на длинном плече 12-й хромосомы.

В 12-м экзоне гена R408W вместо тимина оказывается цитозин. Это приводит к замене аминокислоты аргинина на триптофан в 408-м положении полипептидной цепи, что нарушает функцию фермента фенилаланингидроксилазы. Такая мутация выявляется у 70% российских семей, имеющих больных ФКУ.



Рис. 8.18. Больной фенилкетонурией. Слабая пигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз; умеренная степень олигофрении

Вследствие нарушения процесса превращения фенилаланина в тирозин в организме больного происходит накопление избыточного количества фенилаланина (фенилаланинемия) и его производных — фенилпировиноградной, фенил-молочной и др. Эти кислоты являются нейротропными ядами, которые нарушают формирование миелиновой оболочки аксонов в центральной нервной системе. В то же время в организме больного формируется недостаток тирозина, являющегося важной частью обмена нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина) и меланина, поэтому снижается пигментация кожи и волос, радужной оболочки глаз (рис. 8.18).

Ребенок с фенилкетонурией рождается здоровым. После рождения он начинает получать белок с молоком матери, и фенилаланин начинает постепенно накапливаться в организме больного. В первые же недели в связи с поступлением фенилаланина в организм у ребенка нарушается общее развитие организма, особенно развитие тканей головного мозга, что приводит к повышенной возбудимости, слабоумию, появлению судорожного синдрома, дерматитов. Моча и пот имеют характерный «мышинный» запах. У 2–4-месячного

ребенка кожа и волосы начинают терять пигментацию из-за недостатка синтеза меланина. Большинство больных имеют светлую кожу и голубые глаза. Ребенок становится вялым, теряет интерес к окружающему. С 4 месяцев становится заметной задержка моторного и психического развития. Главными симптомами ФКУ являются олигофрения и судорожный синдром. Степень поражения нервной системы различная. Судорожный синдром развивается у четвертой части больных детей во втором полугодии жизни.

Диагноз ФКУ устанавливается на клинических, генеалогических данных и результатах биохимического анализа мочи (на фенилпировиноградную кислоту) и крови (на фенилаланин). Определение содержания фенилаланина — несколько капель на фильтровальной бумаге подвергают хроматографии. В норме содержание фенилаланина в крови не более 4 мг%. У больного ФКУ эта цифра превышает 10 мг%, а иногда и 30 мг%.

Для определения фенилпировиноградной кислоты используют пробу Фелинга — при смешивании 10 капель 5%-ного раствора треххлористого железа с 2,5 мл свежей мочи больного ребенка появляется сине-зеленое окрашивание.

В настоящее время разработаны методы дородовой диагностики. Возможна молекулярно-генетическая диагностика и выявление гетерозиготного носительства. Ранняя диагностика и профилактическое лечение (искусственное вскармливание) позволяют не только подтвердить диагноз заболевания, но и предупредить развитие болезни.

Ограничение поступления фенилаланина с пищей в организм больного дает возможность предупредить патологические изменения. Больному ребенку назначается специальная диета, обеспечивающая только минимальную возрастную потребность в фенилаланине. Из рациона больного исключаются все высокобелковые продукты: мясо, рыба, творог, яичный белок, хлебобулочные изделия и др. Питание ребенка ограничивается овощами и фруктами, которые содержат относительно мало белка. В пищу вводят специальные низкобелковые продукты.

Галактоземия связана с нарушением синтеза фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, что приводит к накоплению в тканях галактозы и галактозофосфата, оказывающего токсическое действие. Впервые была описана в 1908 г. *A. Reuss*. Ген этого заболевания локализован на коротком плече 9-й хромосомы (9p13).

Это заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается с частотой 1 больной на 16 000 новорожденных.

Симптомы болезни появляются у новорожденных после приема молока, так как галактоза — составная часть молочного сахара лактозы. При гидролизе лактозы образуются глюкоза и галактоза, которая необходима для миелиновых оболочек нервных волокон. В норме при избытке галактозы в организме она превращается в глюкозу с помощью фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы.

Заболевание проявляется с первых дней жизни расстройством пищеварения — рвотой, диареей, интоксикацией, желтушностью кожи. В дальнейшем увеличиваются печень и селезенка, развивается печеночная недостаточность. При приеме молочной пищи у ребенка регистрируется низкий уровень глюкозы в крови. В первые месяцы жизни ребенка формируется помутнение хрусталиков глаз (катаракта), нарушаются функции почек. Становится заметной задержка умственного и физического развития, возможно возникновение судорог, даже смерть ребенка на фоне очень низкого уровня глюкозы в крови или цирроза печени.

Основным в лечении этого нарушения обмена является назначение ранней специальной диеты, а также исключение из пищи молока и продуктов, содержащих галактозу. Раннее назначение подобной терапии предупреждает поражение печени и почек, тяжелые неврологические изменения у таких больных. Возможно рассасывание катаракты. Уровень глюкозы в крови нормализуется.

Адреногенитальный синдром (врожденная гиперплазия коры надпочечников) относится к группе наследственных нарушений биосинтеза стероидных гормонов. Характерными особенностями этой патологии являются сочетание симптомов

сниженной функции коры надпочечников и нарушение полового развития.

Все заболевания из этой группы наследуются аутосомно-рецессивно. В настоящее время известно пять разновидностей наследственных дефицитов ферментов, обеспечивающих синтез стероидов. Частота адреногенитального синдрома равна 1 : 12 000 новорожденных. Все формы адреногенитального синдрома связаны с генетически обусловленными дефектами ферментов, регулирующих процесс образования одного или нескольких гормонов коры надпочечников. При этом снижается уровень кортизола — гормона, который обеспечивает взаимодействие надпочечников и гипофиза. В результате происходит усиление продукции кортикотропного гормона гипофиза и формируется гиперплазия коры надпочечников. Одновременно усиливается образование тех веществ в коре надпочечников, чьи пути обмена не изменены. Это приводит к нарушению содержания в организме андрогенов — гормонов, влияющих на формирование половых органов в периоде внутриутробного развития плода. Процесс образования стероидов многоступенчатый. Каждая ступень катализируется соответствующим ферментом. Известны два классических клинических варианта этой болезни — *сольтеряющая* и *простая вирильная* формы.

Примерно 2/3 больных адреногенитальным синдромом страдают *сольтеряющей* формой. При этом регистрируется полный дефицит 21-Р-гидроксилазы, нарушающий образование как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. В патологический процесс вовлечена ренин-альдостероновая система. Клиническая картина возникает в первые дни после рождения. Развивается «синдром потери соли»: срыгивание, рвота «фонтаном», диарея, дегидратация (обезвоживание), прогрессирующая потеря массы тела, падение артериального давления, симптомы недостаточности периферического кровообращения, сонливость. Обезвоживание вызывает повышенную жажду, что проявляется активным сосанием. Биохимическое исследование выявляет гиперкалиемию, гипонатриемию, ацидоз. При отсутствии адекватного лечения подобное состояние может привести к гибели больного.

Простая вирильная форма сопровождается прогрессирующей вирилизацией, ускоренным соматическим развитием, повышенной экскрецией гормонов коры надпочечников. У новорожденных девочек при кариотипе 46, XX отмечается маскулинизация различной выраженности — от умеренной гипертрофии клитора (рис. 8.19) до полного сращения губно-мошоночных складок с формированием мошонки и пениса. Внутренние половые органы сформированы правильно по женскому типу. У мальчиков вирильная форма аденогенитального синдрома при рождении обычно не распознается (гениталии нормальные). Диагноз устанавливают лишь на 5–7-м году жизни при появлении первых признаков преждевременного полового развития. В дальнейшем у больных детей до 6–9 лет отмечается ускорение физического развития, увеличение мышечной массы, физической силы. С 2–5 лет появляются половое оволосение, угревые высыпания. Половое развитие прогрессирует по мужскому типу как у мальчиков, так и у девочек. Голос становится ниже, оволосение появляется и на лице. Из-за этого девочек иногда ошибочно воспитывают как мальчиков.

Повышенное содержание андрогенов приводит к преждевременному (в 8–10 лет) закрытию костных зон роста. В результате взрослые больные оказываются низкорослыми (в среднем



Рис. 8.19. Вирилизация наружных половых органов у девочки с аденогенитальным синдромом

150 см) с несколько укороченными конечностями и широкой грудной клеткой.

Неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы, или поздняя форма, вызвана снижением активности фермента на 40—80% по сравнению с нормальными значениями и клинически проявляется только в подростковом возрасте. У девочек наблюдаются умеренное увеличение клитора, раннее развитие молочных желез, более раннее закрытие зон роста скелета, нарушение менструального цикла, гирсутизм. Симптомом избытка андрогенов у мальчиков может быть ускоренное закрытие зон роста костей. У детей обоего пола наиболее частым симптомом неклассической формы заболевания является раннее оволосение на лобке и под мышками (адренархе).

Латентная форма не имеет клинических проявлений, но в сыворотке крови умеренно повышен уровень предшественников кортизола. Некоторые авторы не выделяют такие состояния в отдельную форму болезни.

Лечение адреногенитального синдрома — заместительная терапия препаратами глюко- и минералокортикоидов. При простой (вирильной) и стертой формах заболевания обычно достаточно назначения кортизона или преднизолона, которые принимают практически постоянно при обязательном контроле за развитием ребенка и уровнем гормонов.

В лечении сольтеряющей формы заболевания на первый план кроме заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами выступает коррекция водно-электролитных нарушений — внутривенное введение солевых растворов глюкозы, гидрокортизона, внутримышечно используют дезоксикортикостерон ацетат. После улучшения состояния ребенка возможно использование таблетированных лекарственных средств. Питание больных детей обогащают хлоридом натрия (солью).

Муковисцидоз (МВ) (от лат. *mucus* — слизистый и *viscidus* — липкий) — часто встречающееся моногенное заболевание. Синоним — кистозный фиброз.

В основе патогенеза заболевания лежит нарушение транспорта ионов хлора и натрия через клеточные мембраны.

Генетика муковисцидоза всесторонне изучена. Ген муковисцидоза локализован на длинном плече в хромосоме 7 (7q31–32), содержит 250 тыс. пар нуклеиновых оснований, включает 27 экзонов. Ген детерминирует синтез белка, называемого муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости. Заболевание проявляется в период новорожденности и у детей первых лет жизни хроническими инфекциями дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, рецидивирующими пневмониями и нарушением секреции поджелудочной железы. Частота муковисцидоза среди европейских стран 1 : 2 500.

Патогенез заболевания обусловлен дефектом гена, контролирующего синтез белка, который регулирует трансмембранную проводимость эпителиальных клеток — транспорт ионов хлора, натрия и воды. При отсутствии синтеза первичного продукта гена нарушается транспорт хлоридов в эпителиальных клетках. Это приводит к избыточному выведению хлоридов. При исследовании определяется повышение концентрации натрия и хлора в слюне и поте в 3—5 раз больше нормы. Возникает гиперсекреция густой слизи в клетках эндокринной части поджелудочной железы, эпителии бронхов, слизистой оболочке ЖКТ. Вязкий секрет закупоривает протоки поджелудочной железы и вызывает их кистообразное расширение. Отсюда второе название муковисцидоза — кистозный фиброз. В то же время ткань железы постепенно замещается фиброзными и жировыми отложениями. Ферменты поджелудочной железы не поступают в просвет кишечника. В результате нарушается функция поджелудочной железы, что в первую очередь препятствует нормальному пищеварению. В некоторых случаях определяется увеличение печени и селезенки, холестатическая желтуха, цирроз печени, сахарный диабет.

Патологические изменения при муковисцидозе фиксируются в иммунной системе и других органах (кишечнике, печени, урогенитальном тракте, слюнной железе), что значительно усугубляет состояние больного ребенка.

Гиперпродукция слизи в бронхиальном дереве ведет к закупорке мелких бронхов и последующему присоединению инфекции. Подобные процессы развиваются в придаточных пазухах, в канальцах семенников.

Состояние больного с течением времени неуклонно ухудшается. Нарастает одышка, появляется цианоз, развивается дыхательная, а затем и сердечно-сосудистая недостаточность.

Клинически болезнь проявляется в четырех формах (иногда в одной и той же родословной наблюдается несколько форм проявления) с большим клиническим полиморфизмом — от врожденных состояний до легких форм у взрослых:

- 1) *Смешанная (легочно-кишечная)* форма — наиболее распространенная форма. В клинической картине отмечается сочетание кишечных и бронхолегочных симптомов с разной степенью выраженности то одних, то других признаков. Встречается в 65–75% всех случаев.
- 2) *Бронхолегочная форма* вызвана гиперпродукцией вязкого секрета в бронхолегочной системе. Чрезмерно повышенная секреция вязкой мокроты приводит к ее застою в бронхиальном дереве, хроническим рецидивирующим воспалительным процессам, способствует росту бактериальной флоры. Дети умирают от тяжелой дыхательной и сердечной недостаточности. Встречается у 15–20% всех больных муковисцидозом.
- 3) *Кишечная форма* начинается в раннем возрасте, часто после перевода ребенка на искусственное вскармливание из-за недостаточности панкреатических ферментов. Живот вздут, ребенок отстает в развитии, питание снижено, обильный зловонный, с большим количеством жира стул. Со временем в патологический процесс вовлекается печень (холестатический гепатит, жировая инфильтрация, цирроз). Частота кишечной формы составляет 5–10%.
- 4) *Мекониевый илеус новорожденных* — врожденная форма болезни с избыточным заполнением кишечника густым меконием к моменту рождения. В первые дни у новорожденного ребенка появляются признаки полной

кишечной непроходимости, при которой часто требуется оперативное вмешательство. Форма встречается редко — 1% всех случаев.

Прогноз при муковисцидозе серьезный. Требуются пристальное внимание со стороны врача и большое терпение со стороны пациента (или родственников). Почти 50 лет назад больные умирали в первые годы жизни. В настоящее время благодаря систематическому применению пищеварительных ферментов, эффективной антибактериальной терапии, регулярному лаважу бронхолегочной системы продолжительность жизни больных в среднем 30 лет.

X-сцепленные заболевания

Псевдогипертрофическая мышечная дистрофия Дюшенна встречается с частотой 3 : 10 000 живорожденных мальчиков. Генетически она относится к X-сцепленным рецессивным летальным нарушениям. Болезнь проявляется рано. Первые симптомы появляются в возрасте до 2 лет: дети позднее начинают ходить, не умеют бегать и прыгать. Симптомы становятся выраженными в 2–3-летнем возрасте. Это изменения походки («утиная» походка), псевдогипертрофия икроножных мышц (рис. 8.20, а). Процесс атрофии мышц постепенно приобретает восходящее направление: мышцы бедра — «тазовый пояс» — плечевой пояс — руки». Наблюдается псевдогипертрофия не только икроножных мышц, но и ягодичных, дельтовидных, мышц живота, языка. У детей развиваются поясничный лордоз, крыловидность лопаток (рис. 8.20, б). Из наклоненного положения больные с трудом распрямляются, опираясь на колени (рис. 8.21). Атрофический процесс развивается и в сердце (кардиомиопатия). Острая сердечная недостаточность — причина летальных исходов. Нарушается моторика ЖКТ. Обнаруживаются вторичные изменения в костной системе. Интеллект у больных детей снижен. Корреляции между тяжестью мышечного дефекта и степенью снижения интеллекта нет. На самой последней стадии атрофия

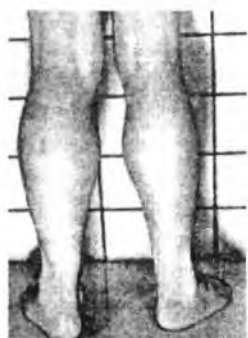
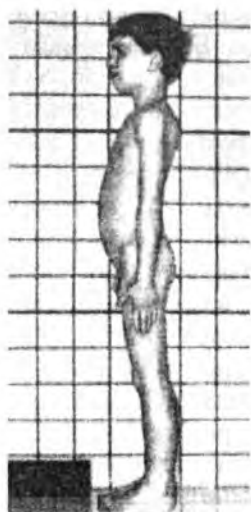
*a**б*

Рис. 8.20: *a* — псевдогипертрофия икрожных мышц; *б* — лордоз, псевдогипертрофия икрожных мышц, атрофия бедренных мышц



Рис. 8.21. Трудности при распрямлении после наклона

(слабость) захватывает мышцы лица, глотки и дыхательные мышцы. Больные умирают на 2–3-м десятилетии жизни.

Из биохимических показателей для миодистрофии Дюшенна наиболее характерен резко повышенный (в 10–100 раз) уровень креатининфосфокиназы в сыворотке крови. Активность этого фермента повышена в первые дни внеутробной жизни и, возможно, даже во внутриутробном периоде. При клинической картине миодистрофии Дюшенна у девочек следует исключить моносомию по X-хромосоме (синдром Тернера). Редкая возможность миодистрофии Дюшенна у девочек с кариотипом 46, XX не исключается из-за инактивации X-хромосомы с нормальным аллелем во всех (или почти всех) клетках на ранних стадиях развития (16–32-клеточная бластоциста).

Гетерозиготные носительницы миодистрофии Дюшенна могут иметь субклинические симптомы: увеличенные икроножные мышцы, повышенную утомляемость при физической нагрузке, изменения электромиограммы. Более или менее выраженные симптомы миодистрофии Дюшенна отмечаются у 70% гетерозиготных носителей.

Синдром ломкой X-хромосомы, или синдром Мартина–Белл (СМБ). СМБ самый распространенный синдром, сопровождающийся умственной отсталостью у мужчин. Частота заболевания составляет 1 : 2 000–1 : 5 000 больных мальчиков, что в 2–3 раза больше, чем девочек.

Тип наследования этого заболевания близок к X-сцепленному доминантному, но вероятность развития основного признака зависит от положения индивида в родословной.

Этиологическим фактором СМБ является увеличение количества тринуклеотидных CGG-повторов в нетранслируемой области первого экзона гена FMR 1 (*fragile mental retardation*), содержащего 17 экзонов и локализованного в хромосоме Xq27.3. Число таких повторов может колебаться от 6 до 200. Возникновение мутации в гене происходит в два этапа.

Клиническая картина выражена при 200 повторах хромосомы и характеризуется триадой признаков:

- 1) умеренной или выраженной умственной отсталостью (10–15% имеют глубокую олигофрению); у детей отмечается двигательная расторможенность и аутизм;

- 2) дисморфией — удлиненное лицо, выступающий лоб, оттопыренные уши, прогнатия, толстые губы, крупные кисти и стопы, переразгибаемость суставов;
- 3) макроорхидизм после полового созревания.

У 80% больных обнаруживается пролапс митрального клапана. Полная форма СМБ встречается у 60% пораженных.

8.5. Болезни с наследственной предрасположенностью (БНП)

Роль генотипа и среды в проявлении признаков широко распространенных заболеваний

Болезни с наследственной предрасположенностью обусловлены как наследственными факторами, так и внешнесредовыми факторами.

Ранее рассмотренные заболевания обусловлены генными или хромосомными мутациями как факторами наследственности. Возникновение этих болезней практически не зависит от окружающей среды. В то же время течение генных или хромосомных болезней могут изменить условия, в которых существует больной. Введение гормонов при синдроме Шерешевского—Тернера обеспечивает увеличение роста и появление вторичных половых признаков, диетотерапия при фенилкетонурии предупреждает поражение нервной системы у ребенка.

Значительно чаще встречаются болезни, развитие которых зависит от совместного влияния наследственности и факторов внешней среды, вносящих основной вклад в структуру заболеваемости, инвалидизации и смертности человека.

В возникновении артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, многих врожденных пороков развития существенную роль играют генетические факторы. Большинство заболеваний этой группы имеют мультифакториальную природу, поскольку их клинические проявления возникают в результате совместного действия генетического и средовых факторов.

В настоящее время эта группа составляет 92% от общего числа наследственной патологии человека. С возрастом

процент больных увеличивается с 10 до 25–30%. В большинстве случаев в формировании наследственных заболеваний принимает участие специфическая комбинация аллелей нескольких генов, каждый из которых вносит, при провоцирующем действии факторов среды, свой вклад в развитие клинической картины заболевания. Подобные нарушения получили название болезней с *наследственной предрасположенностью* или *мультифакториальных заболеваний* (МФБ). Кроме того, на генетическую предрасположенность к МФБ оказывает влияние генотип человека в целом, модифицирующий действие генов предрасположенности. Участие нескольких генов в генетическом контроле может иметь форму аддитивного действия, или один из них будет главным, остальные — иметь модифицирующее влияние.

Признаки, способствующие развитию наследственных заболеваний, обусловлены многими генетическими и средовыми факторами, которые взаимодействуют друг с другом суммарным образом.

Выделяют 3 класса признаков:

1. Признаки, характеризующиеся постоянными различиями. Если большинство различий количественных признаков (рост, масса тела) имеет нормальное распределение в популяции и является нормой (94%), то меньшая доля различий относится к признакам, характеризующимся постоянными различиями.
2. Врожденные пороки развития (ВПР), не сопровождающиеся клиническим эффектом.
3. Хронические широко распространенные заболевания неинфекционной природы. К ним относятся артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ревматизм, шизофрения, многие формы рака, бронхиальная астма и др.

К настоящему времени картировано множество локусов, обнаруживающих сцепление с болезнями наследственной предрасположенности — атеросклероз, бронхиальная астма, артериальная гипертензия и др. В настоящее время еще не уда-

лось выявить все гены, участвующие в формировании генетической предрасположенности. С генетической точки зрения каждая клиническая форма представляет собой группу наследственных дефектов с одинаковым клиническим проявлением.

Рассмотрим клиничко-генетические характеристики ряда распространенных заболеваний с наследственной предрасположенностью.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — гетерогенная группа заболеваний, особенностью которых является повышение уровня артериального давления и связанные с этим осложнения — инсульты, инфаркты, почечная недостаточность. Известно более 100 генов, продукты которых могут участвовать в сложном патогенезе различных форм ГБ. Это компоненты ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем, структуры сосудов (эластин, фибриллин, коллаген-связывающий белок), продукты, обеспечивающие сосудистый тонус, рецепторы адренергической системы, продукты метаболизма стероидных гормонов и водно-солевого гомеостаза.

Доказано, что ряд генов, формирующих предрасположенность к эссенциальной гипертензии, оказывают влияние на этиологию другого широко распространенного заболевания — *атеросклероза*. Это связано с патогенетическими механизмами данных заболеваний, обусловленных нарушением функционирования ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. Но ведущее значение в патогенезе атеросклероза отводится повышению концентрации липидов в плазме крови, целостности сосудистой стенки и нарушению процессов свертывания крови. В связи с этим основными являются гены-кандидаты, продукты которых обеспечивают нарушение липидного обмена.

Наиболее четкие ассоциации с антигенами различных классов HLA-комплекса были выявлены для аутоиммунных и инфекционных заболеваний, в патогенезе которых имеют значение иммунологические реакции.

При *ревматоидном артрите* ассоциации настолько достоверны, что часто рассматриваются как маркеры заболевания и имеют диагностическое значение. Риск развития ревматоидного

артрита при наличии антигенов HLA-комплекса DR 4–6%. Выявлен ряд генов, обнаруживающих сцепление с другими распространенными мультифакториальными заболеваниями: ревматоидный артрит, рассеянный склероз, остеопороз, ожирение, эндометриоз и др.

При широко распространенном заболевании — *бронхиальной астме* — выявлено значительное число локусов, сцепленных с болезнью, локализованы гены-кандидаты, продукты которых могут участвовать в трех основных звеньях патогенеза заболевания: иммунологическом, воспалительном и нейрогенном. Нарушение функционирования иммунной системы при различных формах бронхиальной астмы и других атопий связано с выявлением ассоциаций этих заболеваний с главным комплексом гистосовместимости — HLA.

Вероятным «главным геном» предрасположенности к бронхиальной астме являются гены интерлейкина-9 и интерлейкина-4, картированные на хромосоме 5q31-q33. Кроме этих двух генов предполагается, что в формировании генетической предрасположенности к этому заболеванию значительную роль играют еще несколько генов, локализованных в хромосомных регионах.

Существует целый ряд гипотез, которые объясняют происхождение болезней с наследственным предрасположением (мультифакториальных или широко распространенных заболеваний). К признакам, способствующим развитию мультифакториальных заболеваний, относятся признаки, обусловленные многими генетическими и средовыми факторами, которые взаимодействуют суммарным (аддитивным; от англ. *additive* — добавка) образом.

Клинико-генеалогические доказательства наследственной предрасположенности болезней

О роли наследственной предрасположенности болезней представляло думать наблюдение за больными с сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, психическими, аллергическими заболеваниями. Основой наследственной предрасположенности является большое генетическое разнообразие

Таблица 8.2

Пропорции идентичных генов у родственников

Степень родства	Доля идентичных генов
I (родители, сибсы, дети)	1/2
II (дяди-тети, племянники-племянницы, бабушки-дедушки, внуки-внучки, полусибсы)	1/4
III (двоюродные сибсы, прадедушки-прабабушки, правнуки-правнучки)	1/8

3. *Близнецовый метод* для доказательства наследственной предрасположенности дает возможность установить роль наследственности индивидуума и факторов среды в возникновении того или иного мультифакториального заболевания.

Метод основан на сравнительном анализе встречаемости патологических признаков у двух групп близнецов: монозиготных и разнозиготных.

Монозиготные близнецы развиваются из оплодотворенной клетки в результате расхождения зародышевых клеток. Эти близнецы имеют одинаковый генотип и одинаковый пол. Если возникновение заболевания зависит от наследственности, то для монозиготных близнецов частота внутрипарного совпадения выше, чем для дизиготных близнецов.

4. *Популяционно-генетический метод* используется с целью выявления частоты встречаемости в той или иной популяции человека исследуемых признаков. В качестве популяции рассматривают разные этнические группы, проживающие в одной и той же местности и сохраняющие брачную изоляцию. Для установления частоты встречаемости интересующего мультифакториального признака заболевания в определенной группе популяции необходимо провести массовое обследование.

Для изучения наследственной предрасположенности к какой-либо болезни необходимо совместное применение популяционно-статистического, клинико-генеалогического и близнецового методов для проверки гипотезы о генетической предрасположенности. Такой подход называется *генетико-эпидемиологическим*.

В популяционных исследованиях нередко применяют *когортный метод*. Сравнивается частота или вероятность проявления какого-либо признака заболевания в двух больших группах людей одной популяции, живущих или работающих в разных условиях либо различающихся по образу жизни, жилищным условиям, профессиональным вредностям или каким-либо другим параметрам.

Метод «случай-контроль» основан на сравнении изучаемой группы пациентов и адекватно подобранной контрольной группы. В обеих группах изучают одинаковые показатели (мутации в конкретных генах, биологические маркеры, факторы среды, прием лекарств, здоровье детей и т. п.) и их частоту сравнивают по группам.

Метод экспериментального скрещивания модельных животных используют для генетического анализа заболевания путем скрещивания модельных животных одной генетической линии, поскольку у некоторых животных отмечаются такие же заболевания, как у человека. При их скрещивании удается картировать локусы количественных признаков, связанных с определенным видом наследственной патологии.

Особенности болезней с наследственным предрасположением

В результате интенсивного развития молекулярно-генетических методов удается идентифицировать гены, в которых мутации вносят свой патологический потенциал в предрасположенность к развитию различных мультифакториальных заболеваний.

Анализ родословных при моногенных заболеваниях позволяет понять их наследственную природу. В отличие от них анализ родословных при заболеваниях с наследственным предрасположением, соотношение здоровых и больных, как правило, не соответствуют менделевскому расщеплению, поскольку для возникновения этих болезней необходимо еще действие факторов внешней среды.

Разные индивиды одной родословной генетически уникальны по своим физическим и психическим особенностям, подвержены воздействию различных факторов среды: могут проживать в различных климатических условиях, работать в различных сферах народного хозяйства, подвергаться воздействию различных физических и химических веществ и др.

Кроме того, один и тот же ген может в одних условиях вызывать повышенную, а в других — пониженную способность к воспроизведению признака или признаков.

Наследственная предрасположенность к различным заболеваниям может иметь различную генетическую основу. В первом случае говорят о моногенной предрасположенности, когда развитие моногенного заболевания определяется только *одним мутантным геном*, во вторых случаях — о *полигенном характере* болезни с наследственным предрасположением, формирующимся сочетанием аллелей нескольких генов.

В большинстве случаев наследственная предрасположенность формируется специфической комбинацией аллелей нескольких генов, оказывающих влияние на возникновение болезней с наследственным предрасположением, или иначе — мультифакториальных заболеваний.

Клиническая картина и тяжесть течения мультифакториальных болезней человека различны, но имеют следующие общие особенности:

- 1) высокая частота заболеваний в популяции составляет от 1 до 30%;
- 2) существование клинических форм, образующих в популяции непрерывный ряд от скрытых и до резко выраженных проявлений;
- 3) более раннее начало и некоторое усиление клинических проявлений в нисходящих поколениях;
- 4) роль среды и генетических факторов для каждого отдельного заболевания различная;
- 5) многие мультифакториальные заболевания имеют субклинические проявления, тогда как хромосомные и мо-

1. Эндогенные факторы
 - изменение наследственности с наследственной мутации. При этом в результате изменения митохондрии (мутации);
 - эндокринные или метаболитические ВПР обнаруживаются гипотиреозом, сахарным диабетом, а также другими эндокринно активными опухольями;
 - «перезревание» половых клеток возникающих в них гамет. Например, созревания яйцеклетки и сперматозоида до слияния. Такая патология в основном приводит к нарушениям. «Почти всегда приводит к на-

2. Экзогенные факторы
 - физические факторы (травмы, радиация, гипоксия, неполноценное питание);
 - химические факторы (лекарства, применяемые матери, курение, алкоголь, гипоксия, неполноценное питание);
 - биологические факторы (инфекции, вирусы);
 - механические факторы (травмы, гипоксия, неполноценное питание, амниотическая жидкость, ведущая к чрезмерному давлению).

Широко распространены такие факторы, как употребление алкоголя — задержка развития, характерные особенности черепа, узкий лоб, малень-

- ногенные нарушения характеризуются четкими клиническими различиями;
- 6) несоответствие закономерностей наследования простым менделевским моделям;
 - 7) риск для родственников больного зависит от частоты болезни в популяции;
 - 8) сходство клинических и других проявлений болезни у ближайших родственников и пробанда, что отражает коэффициент наследуемости.



Рис. 8.22. Распределение предрасположенности в популяции среди родственников 1-й степени родства с расщелиной губы и нёба

Моногенные и полигенные формы наследственной предрасположенности

Наследственная предрасположенность к болезням имеет моногенную или полигенную основу.

Моногенная — определяется одним геном, но для этого требуется обязательное воздействие внешних факторов, которое обычно точно определяется и является специфичным по отношению к данному заболеванию.

Полигенная наследственная предрасположенность определяется сочетанием аллелей нескольких генов. Каждый аллель

может быть нормальным, но к заболеванию предрасполагает их определенная комбинация. Являясь многофакториальными системами, они достаточно сложны для генетического анализа. Но успехи в изучении генома человека и картирования генов открывают возможность выявления причин. Каждая форма болезни с наследственной предрасположенностью представляет собой генетически гетерогенную группу. В действительности это не одна болезнь, а группа болезней с одинаковым конечным проявлением. Например, в группе ишемической болезни сердца выделено несколько моногенных форм гиперхолестеринемий.

К наиболее встречающимся мультифакториальным заболеваниям относятся: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, ревматизм, сахарный диабет, язвенная болезнь, бронхиальная астма, цирроз печени, шизофрения и др. (табл. 8.3).

Факторы внешней среды, приводящие к развитию болезни, можно, в свою очередь, разделить на *семейные* и *популяционные*. Особенности привычного питания и условий жизни человека в семье могут провоцировать проявление генов предрасположенности. Например, предпочтение жирных, сладких продуктов и сидячий образ жизни даст возможность реализовать действие генов предрасположенности к сахарному диабету. Состояние здоровья человека определяется также экологической обстановкой, в которой живет его популяция, национальными традициями питания и поведения.

Генетический прогноз и тяжесть течения при мультифакториальных заболеваниях зависят от следующих факторов:

- степень проявления болезни зависит от возраста и пола больного, интенсивности работы его эндокринной системы, неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды (язвенной болезнью желудка несколько чаще страдают мужчины, а аутоиммунной патологией щитовидной железы — женщины);
- чем ниже частота распространенности заболевания в популяции, тем выше риск для родственников пробанда иметь такую же патологию;

Таблица 8.3

**Наиболее частые болезни с наследственной
предрасположенностью**

Группы и нозологические формы	Распространенность на 1 000 человек (в соответствующей возрастной группе)
<i>Врожденные пороки развития:</i>	
расщелина губы и нёба	1–2
вывих бедра	2–5
гипоспадия	3
косолапость	5
стеноз привратника	0,5–3
<i>Соматические болезни среднего возраста:</i>	
псориаз	10–20
бронхиальная астма	2–5
язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	20–50
гипертоническая болезнь	100–200
диабет	10–20
ишемическая болезнь сердца	50–100
<i>Психические и нервные болезни:</i>	
шизофрения	10–20
эпилепсия	8–10
маниакально-депрессивный психоз	2–5
рассеянный склероз	0,02–0,7

- чем сильнее степень выраженности болезни у близкого члена семьи, тем выше вероятность унаследования группы генов предрасположенности у его родственников;
- риск для родственников пробанда зависит от степени родства с пораженным членом семьи, т. е. вероятность унаследовать группу генов предрасположенности, а соответственно, и саму патологию выше, если близкий член семьи имеет аналогичное заболевание;
- от количества больных в семье: чем больше родственников имеют одинаковые нарушения, тем выше вероятность иметь такую же патологию и для здоровых членов семьи (табл. 8.4).

Таблица 8.4

**Роль наследственности в развитии некоторых
распространенных МФБ**

Заболевание	Частота в общей популяции	Частота повторных случаев среди родственников I степени (родители, братья, сестры, дети), %
Ишемическая болезнь сердца	19	30–60
Язвенная болезнь	0,6	10
Сахарный диабет	0,6	10
Ревматизм	2	10
Шизофрения	1	14

Для многих МФБ установлено их неслучайное сочетание с некоторыми полиморфными белками человека. Подобное сочетание получило название *ассоциации*. В первой половине XX века установили, что люди с 0 (I) группой крови чаще страдают язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. У людей с группой крови А (II) чаще наблюдается рак желудка, яичника, матки, толстого кишечника. Позже такая взаимосвязь с группами крови системы АВ0 была показана и для многих других заболеваний. Однако эти ассоциации обуславливают только небольшое повышение риска заболевания для носителя определенной группы крови.

Ассоциация антигенов главного комплекса гистосовместимости изучена в основном по системе антигенов (HLA). Антигены HLA расположены на лейкоцитах и определяются 4 локусами (A, B, C, D) короткого плеча 6-й хромосомы. Для каждого из этих генов известно много аллелей, белки которых играют важную роль в иммунном ответе человека. Антигены HLA демонстрируют сильные ассоциации с целым рядом аутоиммунных или связанных с нарушениями иммунитета заболеваний: сахарный диабет I типа, анкилозирующий спондилит, ревматоидный полиартрит, тиреотоксикоз, миастения и т. д.

Причины подобных ассоциаций полностью не установлены. Предполагается, что антигены HLA могут участвовать в

непосредственном контакте с патологическим агентом или гены этих антигенов располагаются на хромосоме близко с другими генами, которые определяют развитие какого-либо заболевания.

Можно предупредить возникновение заболевания, если ограничить контакт человека с неблагоприятными воздействиями. Важнейшее значение имеет здоровый образ жизни: правильный режим дня с рациональной физической нагрузкой и достаточным сном, сбалансированное питание, исключение алкоголя, наркотиков и курения, использование защитных средств при работе с вредными излучениями и веществами создают условия, предупреждающие возникновение большинства мультифакториальных заболеваний.

При разработке научных знаний о структуре и функциях генома человека становится возможным обнаружение групп генов, определяющих предрасположенность к МФБ. В настоящее время исследованы генные сети для бронхиальной астмы, остеопороза, эндометриоза. Обнаружены особенности структуры генов и для таких заболеваний, как сахарный диабет, атеросклероз, ИБС, гипертония, некоторые злокачественные и психические заболевания. Определение предрасположенности к заболеванию делает доступным разработку специфических профилактических мероприятий для конкретного человека, раннюю диагностику патологических изменений, предупреждение осложнений и эффективную терапию.

Всемирной организацией здравоохранения созданы методические рекомендации для доклинического выявления тромбофилии, гиперхолестеринемии, гемохроматоза, дефицита α -1-антитрипсина. Внедрение программы генетического тестирования повлечет за собой огромные социальные и нравственные проблемы. Подобное исследование должно проводиться по желанию пациента.

Изолированные и множественные пороки развития

Пороки развития, или врожденные пороки, — это стойкие морфологические изменения органа или организма, выходящие за пределы вариаций их строения, возникающие внутри-

утробно в результате нарушений развития и приводящие к нарушению функций организма или уродству.

Врожденные пороки развития (ВПР) — это патологические состояния, сопровождающиеся высоким риском детской инвалидности и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, эти нарушения регистрируются в среднем у 25–35 детей на 1000 новорожденных, что составляет 2,5–3,5%.

В результате генных мутаций развиваются мономутантные пороки развития (17–20%), хромосомных и геномных мутаций — хромосомные болезни (10–12%), вследствие комбинированного воздействия генных мутаций и факторов внешней среды — мультифакториальные пороки развития (40–65%). Подавляющее большинство пороков развития связано с наследственной патологией и лишь в 3–5% случаев обусловлено тератогенными (экзогенными) факторами. К ним относятся некоторые вирусы, ВИЧ, краснуха, протозойные инфекции, алкоголь, сахарный диабет, ионизирующие излучения.

Врожденные пороки развития часто приводят к тяжелому состоянию ребенка и занимают третье место в младенческой смертности. Причины формирования, развития и проявления ВПР изучает наука тератология (от лат. *teratos* — урод). *Уродствами* называют пороки развития, которые обезображивают часть тела или все тело и обнаруживаются при наружном осмотре.

Большинство ВПР возникает при внутриутробном формировании зародыша в первые 8–10 недель беременности. Но они могут развиваться и постнатально в результате нарушения дальнейшего созревания органов ребенка (например, пороки зубов, длительное сохранение открытого артериального протока).

Врожденные пороки развития очень разнообразны.

Врожденные пороки развития классифицируются также в зависимости от периода развития плода, на который приходится действие повреждающего агента.

Соответственно периодам развития различают: *гаметопа-тии* — это результат изменения наследственного материала

в половых клетках родителей, т. е. ВПР обусловлены генными или хромосомными мутациями; *бластопатии* — нарушения формирования зародыша в течение первых 15 дней его развития до начала маточно-плацентарного кровообращения. В этот период повреждающее воздействие может привести к очень грубым дефектам (например, к сросшимся близнецам). Возможно возникновение хромосомного мозаицизма; *эмбриопатии* — нарушения формируются при поражении плода от 16-го дня до конца 8-й недели внутриутробного развития. В этот период образуются все основные органы, части плода. Поэтому большинство ВПР возникает именно в это время; *фетопатии* возникают с 9-й недели беременности до родов. В этот период пороки возникают редко, например, под воздействием неблагоприятных факторов возможно сохранение эмбрионального развития органа — расположение яичек в брюшной полости, недоразвитие отдельного органа, плода.

Врожденные пороки развития разделяют на изолированные, системные и множественные. *Изолированные* — характеризуются поражением только одного органа и регистрируются в 80% случаев всех ВПР. Чаще всего обнаруживаются врожденные пороки сердца, врожденные вывихи тазобедренных суставов, дефекты сращения нервной трубки эмбриона (например, спинномозговые грыжи), увеличение привратника желудка с сужением его канала, расщелины губы и/или нёба, пороки половых органов у мальчиков.

При *системных* пороках развития выявляется поражение одной системы. Например, костной при ахондроплазии — в виде карликовости с короткими конечностями.

Множественные ВПР (МВПР) отмечаются в 18% случаев всех ВПР и диагностируются при обнаружении у ребенка патологических изменений в двух и более системах органов. МВПР сопровождаются высоким риском летального исхода для больного. 80% детей с данной патологией погибают на первом году жизни.

В зависимости от причины возникновения выделяют *моногенные, хромосомные, мультифакториальные и экзогенные ВПР*.

Моногенные формы. Основа моногенных и хромосомных ВПР-мутации индивидуальных генов. Они наследуются по аутосомно-рецессивному или X-сцепленному рецессивному типу. Мультифакториальные пороки обусловлены совместным воздействием генетических и внешнесредовых факторов. К настоящему времени известно более 40 локусов, мутации в которых могут вызывать болезни при воздействии проявляющего фактора, действующего на конкретный ген. Генетическое объяснение высоких концентраций таких мутаций заключается в признании сохранения полной генетической приспособленности гетерозиготных носителей к таким факторам среды и наличия у них селективного преимущества по сравнению с нормальными гомозиготами.

Различие проявляющих внешних факторов приводит к тому, что одно и то же заболевание проявляется по-разному в пределах одной семьи. По заключению Научного комитета ООН, 6% врожденных пороков развития вызваны мутациями генов, 5% — аномалиями хромосом, 6% — воздействием факторов внешней среды. Чаще всего выявляются мультифакториальные ВПР (50% случаев). Причины возникновения остальных пороков развития остались неизвестными. Большинство всех изолированных ВПР имеют мультифакториальную природу (61,2%). У больных с этой патологией редко обнаруживаются изменения хромосом. В то же время при МВПР хромосомные аномалии выявляются в 47,8% случаев, а мультифакториальное наследование заболевания обнаруживается только у 3,5% семей.

Полигенные формы. Болезни с наследственной предрасположенностью имеют все *признаки полигенного наследования*. Для доказательства полигенной природы наследственной предрасположенности к болезням применяют три основных метода: *клинико-генеалогический, близнецовый и популяционно-статистический*.

Постоянно изучаются факторы, которые могут спровоцировать формирование ВПР. Такие факторы получили название *тератогенных*. Выделены следующие причины возникновения ВПР:

1. Эндогенные факторы:

- изменение наследственных структур. Причиной болезней с наследственной предрасположенностью являются мутации. При этом пороки развития формируются в результате изменения структуры гена или аномалии хромосомы (мутации);
- эндокринные или метаболические заболевания матери. ВПР обнаруживаются в потомстве женщин, страдающих гипотиреозом, сахарным диабетом, некоторыми гормонально активными опухолями, фенилкетонурией и т. д.;
- «перезревание» половых клеток — комплекс изменений, возникающих в них при задержке овуляции и оплодотворения яйцеклетки, а также увеличения времени от эякуляции до слияния яйцеклетки и сперматозоида. Такая патология в основном обусловлена гормональными нарушениями. «Перезревание» половых клеток чаще всего приводит к нарушению мейоза и рождению ре-
- возраст родителей повышает риск рождения ребенка с пороками развития. У женщин старше 35 лет и у юных матерей рождаются дети с подобной патологией значительно чаще. Для мужчин старше 40 лет характерно увеличение риска возникновения у потомков аутосомно-доминантных и X-сцепленных рецессивных заболеваний.

2. Экзогенные факторы:

- физические факторы (радиационные, механические);
- химические факторы (лекарственные и химические вещества, применяемые в быту и промышленности, гипоксия, неполноценное питание);
- биологические факторы (вирусы, протозойные инфекции);
- механическим факторы — деформации или опухоли матки у матери, амниотические сращения, маловодие, приводящие к чрезмерному сдавлению плода или его части.

Широко распространенным тератогенным фактором является алкоголь — задержка физического и умственного развития, характерные особенности строения скелета (маленький череп, узкий лоб, маленькая нижняя челюсть).

Врожденные пороки сердца, анемии, тяжелые заболевания легких у беременной женщины, курение часто осложняются кислородным голоданием плода (гипоксией). В этих ситуациях повышается вероятность внутриутробной гибели плода, низкой массы тела и ВПР у новорожденного. *Неполноценное питание* матери тоже может отразиться на развитии нервной системы у ее ребенка при недостатке фолиевой кислоты и цинка в пище женщины.

К биологическим тератогенным факторам относятся *вирусы* коревой краснухи и цитомегалии, вирусы гриппа, герпеса, кори, эпидемического паротита, гепатита, полиомиелита, ветряной и натуральной оспы, Коксаки. Врожденные пороки развития нервной системы могут быть вызваны цитомегаловирусом и токсоплазмозом.

Особенности наследования прерывистых мультифакториальных заболеваний

Исходным фактором, определяющим развитие любого признака (болезни), является *аллель*. Возникновение широко распространенных заболеваний (мультифакториальных) всегда определяется *взаимодействием наследственных факторов* и разнообразных *факторов внешней среды*.

Различают *непрерывные* и *прерывные* мультифакториальные признаки. В популяции по многим признакам в населении отмечается непрерывный ряд переходов от минимальных значений признака до максимальных его величин.

Признаки, для которых характерен подобный тип распределения, обусловлены совместным действием многих генов и многих факторов среды.

Большинство нормальных и патологических характеристик человека являются непрерывными мультифакториальными признаками. Подобные признаки имеют непрерывное распределение в популяции. Так, в норме по росту в популяции существует непрерывная изменчивость: от низкого роста до очень высокого со средним значением. Такое распределение значений любого свойства организма (в данном случае роста) является характеристикой непрерывного мультифакториально обусловленного признака.

Известен целый ряд аномалий и различных заболеваний, которые возникают у лиц с мультифакториальным предрасположением, превышающим некоторый порог. Для подобных наследственных заболеваний отмечается более высокая частота у близких родственников по сравнению с общей популяцией, зависимость величины риска развития заболевания от степени родства с заболевшим и тяжестью заболевания пробанда.

Особенности наследования прерывистых мультифакториальных заболеваний можно продемонстрировать на примере врожденной расщелины губы и нёба. Родители ребенка с данным врожденным пороком здоровы. Однако рождение больного ребенка свидетельствует, что каждый из них является носителем многих аддитивных, условно аномальных генов, количества которых все же недостаточно для формирования дефекта. Когда ребенок случайным образом унаследует критическое число «аномальных» генов, т. е. превысит порог, у него возникает порок развития.

Часть популяции, располагающаяся справа от порогового уровня, соответствует частоте заболевания в популяции, равной для данного порока 0,1%. Для родителей больного ребенка кривая предрасположенности сдвигается вправо. В этом случае для родственников первой степени родства риск заболевания составляет уже 4%. Близость к порогу конкретных индивидов в популяции отражается накоплением у них микропризнаков или микроформ, обнаруживаемых в зоне развития порока.

Индивиды, расположенные левее от линии порога, распределены по отдельным генетическим классам. Если в классах, расположенных в левой части кривой, болеет очень небольшая доля лиц, то по мере сдвига вправо частота больных увеличивается.

При низкой генетической предрасположенности для развития заболевания необходимо очень неблагоприятное воздействие многих средовых факторов. При высокой генетической предрасположенности заболевание может развиваться как бы без видимых предрасполагающих воздействий внешней среды.

ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

9.1. Принципы клинической диагностики наследственных болезней

Около одной трети всей детской смертности в развитых странах обусловлено наследственными заболеваниями и врожденными пороками развития. На лечение этих больных расходуются огромные материальные средства. В детских отделениях 10–20% дети с наследственной патологией. Это в 7 раз больше, чем таких больных в популяции. Заболевания у таких больных требуют большого объема медицинской помощи, а иногда постоянного лечения. В этой связи перед индивидуумом, семьей и обществом возникает целый ряд моральных, экономических, социальных и правовых проблем.

В этой связи диагностика приобретает большое значение и является одним из самых важных и сложных в наследственной патологии.

Сложность заключается в том, что широкий клинический полиморфизм наследственных болезней, частичное совпадение симптомов различных болезней, необходимость выявления гетерозиготных или носителей сбалансированных транслокаций требуют применения методов диагностики.

Методы диагностики медицинской генетики, в том числе и лабораторные, широко применяются с 50-х годов XX века.

Это было связано с прогрессом клинической биохимии, цитологии, цитохимии, иммунологии, гематологии.

В настоящее время в медицинской генетике используется целый ряд специальных методов исследования, позволяющих

установить роль наследственных факторов в возникновении того или иного заболевания человека, изучить его этиопатогенез и разработать способы диагностики и профилактики отягощенной наследственной патологии.

Наследственные болезни многочисленны и многообразны, большинство форм наследственных заболеваний встречаются крайне редко, следовательно, специалист должен знать общие принципы диагностики наследственных болезней.

В настоящее время описано более 5000 наследственных заболеваний и аномалий человека. Человек представляет собой довольно трудный объект для генетических исследований.

Диагностика наследственных болезней включает данные анамнеза, врачебного осмотра, обследования, генеалогический анализ, параклинические, лабораторно-генетические и инструментальные методы исследования. При подозрении на какую-либо конкретную наследственную болезнь проводится специализированное обследование вместе с врачом-генетиком. При диагностике наследственных заболеваний необходимо помнить, что на первый взгляд ненаследственное заболевание может быть осложнением или скрытой патологией. Например, хроническая пневмония может быть проявлением муковисцидоза.

С целью не пропустить наследственное заболевание необходимо придерживаться следующих признаков:

1. Нарушение роста, скелета, диспропорциональность отдельных частей тела являются специфическими признаками наследственных болезней. Для диагностики этих признаков важным элементом является антропометрия.
2. Очевидными признаками наследственной патологии являются врожденные изолированные или множественные пороки развития.
3. Наряду с антропометрией и врожденными пороками развития необходимо обращать внимание на микроаномалии, которые являются признаками эмбрионального дисморфогенеза.

4. Признаками, указывающими на наследственную патологию, могут быть: нарушение течения беременности, малая подвижность плода, мало- и многоводие, внутриутробная задержка развития плода. Но не всегда эти признаки встречаются при наследственной патологии.

Для дифференциальной диагностики наследственных болезней необходимо распознавать следующие наиболее распространенные признаки пре- и постнатального дисморфогенеза (см. табл. 9.1).

Таблица 9.1

Наиболее распространенные признаки пре- и постнатального дисморфогенеза

1	Кожа	пигментные пятна, депигментация, ангиомы, телеангиэктазии, веснушки темные (более 20), гипертрихоз, гирсутизм, липомы, фибромы, венозная сеть, келоидные рубцы
2	Ногти	широкие, короткие, вогнутые; дистрофия, гипоплазия, аплазия
3	Волосы	редкие, сухие, шерстистые; алопеция (тотальная, гнездная), седая прядь надо лбом, «мыс вдовы», низкий рост волос на лбу и/или на шее
4	Подкожная жировая клетчатка	избыточное отложение, уменьшенное количество, липомы
5	Мышцы	гипертрофия, гипотрофия, аплазия
6	Череп	выступающий лоб, микроцефалия, гидроцефалия, макроцефалия, брахицефалия, долихоцефалия, костные выступы или дефекты, плоский затылок
7	Ушные раковины	оттопыренные, микротия, макротия, деформированные, низкопосаженные, отклоненные назад, сглаженный упрощенный рисунок завитков, предушные фистулы, предушные папилломы

Продолжение табл. 9.1

8	Глаза	птоз, блефарофимоз, короткая глазная щель, гетерохромия радужек, синофриз, микрофтальм, эпикант, косоглазие, монголоидный разрез, антимонголоидный разрез, гипертелоризм, гипотелоризм, телекант, колобома радужки, двойной или тройной ряд ресниц, миопия, гиперметропия
9	Лицо	плоское, круглое, треугольное, вытянутое, с грубыми чертами
10	Нос	широкая плоская переносица, седловидная переносица, короткий нос, открытые вперед ноздри, плоские крылья носа, клювовидный нос.
11	Губы и рот	губы (тонкие, толстые); фильтр (длинный, короткий, плоский, глубокий), макростомия, микростомия, короткая уздечка языка, множественные уздечки губ, микроглоссия, макроглоссия
12	Челюсти	микро- и макрогения, прогения, ретрогения, микро- и макрогнатия, диастема (верхняя, нижняя)
13	Зубы	гипоплазия эмали, неправильная форма, неправильное расположение, врожденный избыток зубов, врожденное отсутствие одного или нескольких зубов
14	Нёбо	плоское, высокое, арковидное, готическое; расщепление язычка
15	Шея	короткая и длинная, кривошея, низкая линия роста волос, крыловидные складки
16	Грудная клетка и позвоночник	воронкообразная, килевидная, дополнительные соски, долихостеномелия, гипертелоризм сосков, сколиоз, кифоз, лордоз, пиломидальная ямка
17	Конечности и суставы	укороченные или удлинненные, Х- или С-образные, переразгибание суставов, полидактилия, олигодактилия, брахидактилия, арахнодактилия, клинодактилия, камптодактилия, синдактилия, широкий первый

Окончание табл. 9.1

		палец, гипоплазия первого пальца, укорочение отдельных пальцев, поперечная ладонная складка, одна складка на пятом пальце, плоскостопие, косолапость, полая стопа, конская стопа
18	Мочеполовая система	крипторхизм, гипоспадия, шалевидная мошонка, увеличенный клитор

9.2. Дерматоглифический метод

В медицинской генетике для выявления очень ранних признаков уже имеющихся заболеваний и профилактики применяется дерматоглифический метод.

Самой простой из генетических методов, дешевый, но позволяющий получить достоверные результаты — дерматоглифика, исследование кожных узоров.

Дерматоглифика — раздел морфологии, изучающий папиллярные линии и узоры.

Предметом исследования является гребневая кожа, имеющаяся на ладонных и подошвенных поверхностях кистей рук и стоп. Этот метод позволяет диагностировать некоторые наследственные заболевания.

Рисунок отпечатка у каждого человека строго индивидуален и наследственно обусловлен. Теоретически возможно совпадение лишь с частотой 1 : 10 (в генерации, смене поколений), т. е. невозможна встреча двух лиц с одинаковыми отпечатками. Неизменяемость этих узоров в течение жизни индивида была научно доказана Ф. Гальтоном в 1892 г.

В случае выявления заболеваний, к которым имеет предрасположенность пациент, он может быть поставлен на своеобразный диспансерный учет, ему могут быть рекомендованы определенные мероприятия или целый комплекс мероприятий, направленных на предупреждение выявленных заболеваний. Целенаправленное устранение причин, могущих вызвать то или иное заболевание, будет несомненно более эффективным для повышения уровня здоровья населения.

Метод дерматоглифического анализа широко применим в генетике. Изучая особенности строения кистей рук и их отпечатки, можно составить характеристику отдельных популяций, С помощью подобных маркеров можно, в частности, следить за историей географических перемещений народностей и миграций популяций людей в наше время.

Криминалисты давно уже с помощью дактилоскопического рисунка идентифицируют личность предполагаемого преступника. Судебные медики используют этот метод в решении спорных вопросов об отцовстве. Дерматоглифический анализ применяется для выявления носителей генетической патологии, что в комплексе с традиционными генетическими методами может быть использовано для массового скрининга (просеивания) носителей наследственных заболеваний среди населения с целью ранней диагностики и помощи в планировании семьи.

О возможности диагностики заболеваний методом дерматоглифики было впервые заявлено в середине 20-х годов XX века американскими учеными Г. Камминсом и Ч. Мидло. Метод дерматоглифики позволяет определить предрасположенность к заболеваниям, а также своеобразный генетический фон, способствующий повышению восприимчивости, например, к инфекционным заболеваниям. В отдельных случаях этим способом могут быть уточнены клинические диагнозы, что может иметь определенное практическое значение.

Диагностика заболеваний по кожным узорам основана на нахождении у данного пациента признаков дерматоглифики, наиболее часто встречающихся у страдающих данной патологией людей. Результаты анализа дерматоглифических признаков используются отечественными и зарубежными исследователями для изучения дерматоглифических особенностей более 100 заболеваний.

Гребневая кожа имеет преимущества перед многими анатомическими признаками, так как, во-первых, может быть выражена качественными и количественными способами, во-вторых, содержит в себе одновременно несколько признаков, каждый из которых может иметь диагностическое значение, и, в-третьих, широко доступна для исследования.

Принято считать, что в формировании рисунков кожи ладонных поверхностей кистей рук и подошвенных поверхностей стоп принимают участие все гены человека.

Наследственные свойства проявляются в строении гребневой кожи прежде всего потому, что признаки дерматоглифики наследуются по полигенному типу. В этом случае не соблюдается принцип «один ген — один признак», каждый признак гребневой кожи контролируется группой генов. Причем каждый ген может участвовать в нескольких разных группах для контроля разных признаков. Поэтому каждый ген так или иначе проявляет свои особенности в рисунках гребневой кожи.

9.3. Популяционно-статистический метод. Закон Харди–Вайнберга

Для исследования изменений частот генотипов и генов в последующем поколении используется закон Харди–Вайнберга. Известно, что генотипы каждого последующего поколения образуются из гамет предыдущего. Если предположить, что на популяцию не действуют никакие факторы, изменяющие частоту генов, тогда частоту в поколении потомков можно определить по типу скрещивания и частоте каждого типа, а также соотношение генотипов в потомстве от каждого типа скрещивания.

Если допустить предположение о случайном объединении всех гамет, то возможен другой путь определения генотипического состава популяции. Закон Харди–Вайнберга доказывает, что в достаточно больших популяциях при панмиксии, отсутствии отбора и любом исходном соотношении частот аллелей одного локуса в ближайших поколениях устанавливается равновесие соответствующих генотипов. (Подробнее см. гл. 5.)

9.4. Иммуногенетический метод

Иммуногенетический метод включает серологические методы, иммуноэлектрофорез и др., которые используют для

изучения групп крови, белков и ферментов сыворотки крови и тканей. С его помощью можно установить иммунологическую несовместимость, выявить иммунодефицит, мозаицизм близнецов и т. д.

Одним из наиболее информативных методов оценки степени взаимной иммуногенетической совместимости индивидов является реакция смешанной культуры лимфоцитов (СКЛ), суть которой заключается в распознавании иммунокомпетентными клетками одного человека клеток другого человека, экспрессирующие HLA-антигены собственного генотипа. Чем больше степень различия между индивидами по HLA-антигенам, особенно класса HLA-DR, тем интенсивнее протекает реакция активации пролиферации клеток в культуре.

В настоящее время в связи с широким внедрением в практику иммуногенетических методов ДНК-типирования проводится массовый пересмотр и уточнение степени и характера ассоциированности болезней человека с вновь выявляемыми аллелями HLA-генов. Наряду с обязательным учетом этнической принадлежности пациента и широким применением компьютеризированных систем автоматической обработки данных это приведет к значительному повышению ранней диагностической и особенно прогностической значимости иммуногенетических методов исследования.

Значительные перспективы открываются в связи с внедрением в практику методологии биочиповых исследований. Принципиальным моментом этой методологии является возможность в автоматическом режиме анализировать полиморфизмы десятков тысяч генов с помощью гибридизации фрагментов ДНК с специфическими мечеными зондами, наносимыми лабораторными роботами (чип-райтерами) на стеклянные или бумажные подложки. Их анализ сканирующими устройствами (чип-ридерами) при лазерном облучении позволяет с помощью компьютерных программ получать информацию об аллельном портрете интересующего исследователя фрагмента генома человека. Для иммуногенетики внедрение этой методики даст возможность получать полную информацию об аллельных вариантах генов главного и минорного комплексов гистосовместимости, генов цитокинов и рецепторов к ним,

генов иммуноглобулинов, генов процессинга антигенов и о других генетических системах, кодирующих структуру иммунологически значимых белков.

Имуногенетические методы нашли свое применение и в лечении некоторых форм бесплодных браков. Успешно пройден этап внедрения в клиническую медицину иммуногенетических способов прогноза и раннего дифференциального диагноза большого числа заболеваний, основанных на ассоциированности предрасположенности и резистентности человека к заболеваниям с HLA-антигенами. Перспективной на этом пути является разработка компьютерных систем достоверного диагноза и прогноза.

Результаты исследований в области клинической иммуногенетики позволили уже сегодня решить целый ряд вопросов в различных областях естествознания и наметить пути решения его наиболее существенных проблем.

9.5. Лабораторные методы диагностики наследственных болезней

История применения лабораторных методов диагностики берет свое начало примерно 100 лет назад, когда диагностика отдельных болезней проводилась с использованием качественных биохимических или патогистологических методов.

С прогрессом лабораторной диагностики и повышенным интересом к наследственным заболеваниям многочисленные лабораторные методы нашли широкое применение в практике, такие как цитологические, иммунологические, биохимические, гематологические, цитогенетические, молекулярно-биохимические.

Лабораторная диагностика наследственных болезней может быть направлена для идентификации: этиологии, первичного звена патогенеза и вторичных изменений патогенеза.

1. Выявление этиологии болезни — характеристика генотипа (выявление мутации у обследуемого индивида). Хромосомные и геномные мутации выявляются

- с помощью цитогенетических методов; генные мутации — молекулярно-биологическими.
2. Выявление первой ступени патогенеза, т. е. первичного продукта патологического гена. С этой целью применяются точные биохимические, иммунологические или иммуноферментные методы.
 3. Регистрация специфических метаболитов измененного обмена, возникающих в процессе реализации мутантного первичного продукта или его отсутствия. Исследование выполняется на уровне клеток или жидкостей (кровь, моча, секрет) с помощью биохимических, цитологических и иммунологических методов.

В методике всех медико-генетических консультаций входят наиболее применяемые в диагностической практике методы — цитогенетические, биохимические и молекулярно-генетические методы, которые проводят врач с фельдшером-лаборантом.

Цитогенетические методы

Цитогенетический метод — микроскопическое изучение структуры хромосомного набора или отдельных хромосом человека, позволяющее выявить их числовые и структурные изменения. В 1959 г. французские ученые Ж. Лежен, Р. Тюрпен и М. Готье установили хромосомную природу болезни Дауна. В последующие годы были описаны многие другие хромосомные синдромы, часто встречающиеся у человека. Цитогенетика стала важнейшим разделом практической медицины. В настоящее время цитогенетический метод применяется для диагностики хромосомных болезней, составления генетических карт хромосом, изучения мутационного процесса и других проблем генетики человека. Развивается и цитогенетика злокачественных опухолей человека.

Для анализа кариотипа человека необходимы делящиеся соматические и половые клетки. При цитогенетических исследованиях используют культуру клеток периферической крови — лимфоцитов, костного мозга и фибробластов.

Чаще объектом для исследования служит культура лейкоцитов периферической крови.

Для анализа кариотипа плода используются различные клеточные культуры — клетки ворсинок хориона, клетки плода, выделенные из амниотической жидкости.

Исследование кариотипа человека проводят с помощью образца периферической крови (1–2 мл), включающее три основных этапа: 1) культивирование клеток; 2) окраску препарата; 3) микроскопический анализ препарата.

Культивирование клеток проводится после забора образца крови, который помещают в питательную солевую среду с добавлением цельной сыворотки крупного рогатого скота и белка растений. Методы цитогенетического исследования можно разделить на *прямые* — получение препаратов без культивирования и *непрямые* — получение препаратов хромосом из клеток, культивированных в искусственных питательных средах.

Объектом исследования при обоих методах цитогенетического исследования являются хромосомы в стадии метафазы митоза, поскольку только в этой стадии возможно точно идентифицировать хромосомы и выявление их нарушений. Исследование возможно и в стадии мейоза, но это сопряжено с трудностями получения биоптатов из половых желез.

Прямые методы в основном используются для изучения костного мозга, но позволяют проводить анализ хромосом опухолевых клеток. Проводят стерильную пункцию костного мозга, помещают его в питательную среду, добавляют в нее колхицин, который останавливает деление клеток на стадии метафазы митоза. Клетки инкубируют 2–3 часа при 37 °С, затем готовят препараты хромосом.

При непрямом методе проводится культивирование. Наиболее доступным методом является анализ хромосом лейкоцитов периферической крови человека.

После забора образец крови помещают в питательную среду с добавлением цельной сыворотки крупного рогатого скота и белка бобовых растений — фитогемагглютинина, стимулирующего процесс деления клеток. Затем культура помещается в термостат при 37 °С на 72 часа. Для увеличения метафазных клеток в культуру за 2 часа до окончания культивирования

вводят колхицин, который приостанавливает деление клеток на стадии метафазы и увеличивает конденсацию хромосом.

Разработаны различные методы приготовления препаратов хромосом культивированием в течение 2–3 суток и в течение нескольких недель.

Важным этапом цитогенетического анализа является *окраска* полученных препаратов. Ее проводят простыми, дифференциальными и флюоресцентными методами.

Простая окраска обеспечивает групповую идентификацию хромосом. Используется она для количественного учета хромосомных аномалий при определении мутагенности среды (действия радиации, химических мутагенов и др.). С помощью этого типа окраски были открыты многие хромосомные болезни, а также хромосомные aberrации, вызывающие самопроизвольные аборт, врожденные пороки развития, канцерогенез и т. п.

С целью выявления структурной разнородности хромосом по длине, что выражается в виде чередования светлых и темных полос (эу- и гетерохроматических районов), применяются методы дифференциального окрашивания. Отмечается, что *протяженность и рисунок полос специфичны для каждой хромосомы.*

Дифференциальное окрашивание хромосом можно проводить рядом способов. Наибольшее применение получили методы окраски красителем Гимза (G-окраска), когда хромосомы предварительно обрабатываются раствором трипсина и флюоресцирующим красителем акрихином или акрихин-ипритом (Q-метод), действие которого основано на способности метафазных хромосом дифференциально связывать флюорохромы. После окрашивания акрихин-ипритом сегменты приобретают яркое флюоресцирующее свечение. Для просмотра таких препаратов используют люминесцентный микроскоп.

Разработаны многочисленные модификации технического выполнения этапов для каждого вида окрашивания. В этих случаях применяется трехбуквенная система обозначения для каждого вида окраски: Q-метод с использованием акрихина

и его производных — QFQ, G-метод с применением трипсина — GTG и др. Реже используются другие методы окраски, являющиеся разновидностями дифференциального окрашивания по методу Гимзы — R-метод и С-метод, ввиду их сложности и узкой специфичности.

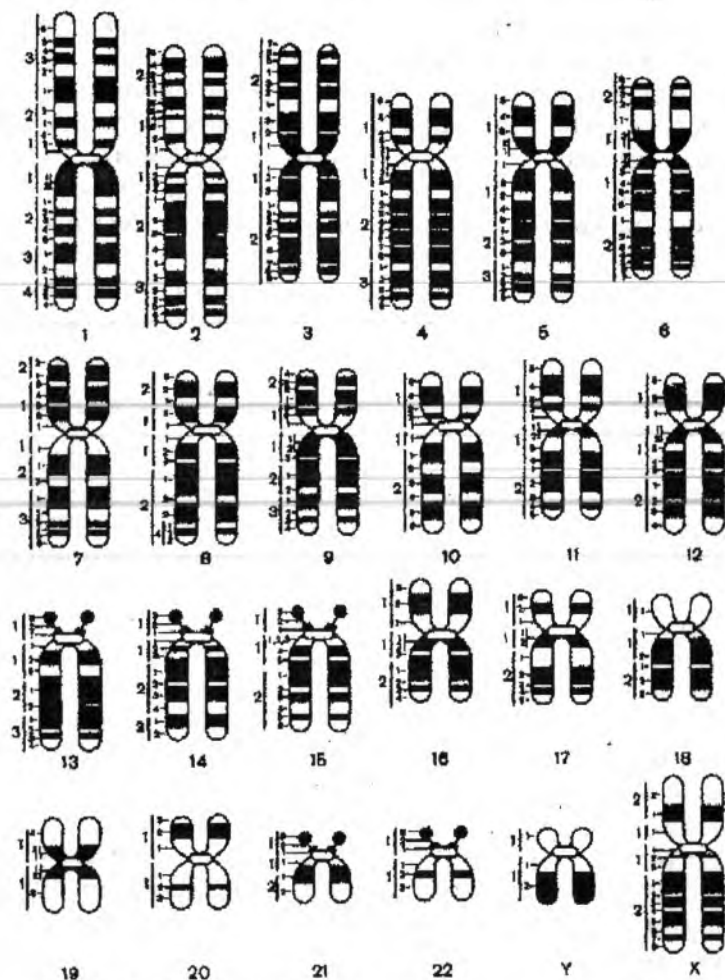


Рис. 9.1. Схематическое изображение хромосом человека при дифференциальной окраске (G-метод)

Методы дифференциального окрашивания могут применяться для анализа хромосом, полученных из культур любых тканей.

Окрашенные сегменты — это гетерохроматиновые участки с повторяющимися последовательностями ДНК, а неокрашенные — эухроматиновые районы с кодирующими последовательностями ДНК (рис. 9.1).

При R-методе распределение окрашенных и неокрашенных сегментов будет обратным тому, что наблюдается при G- и Q-окрашивании. На R-окрашенных хромосомах гетерохроматиновые и околоцентромерные районы остаются светлыми. В случае же C-окрашивания выявляются районы структурного гетерохроматина, наиболее устойчивого к химическим и физическим повреждениям. В аутосомах и X-хромосомах человека эти районы локализованы в околоцентромерных участках, а в Y-хромосоме — в дистальной половине длинного плеча. Наиболее крупные блоки C-хроматина имеются в аутосомах 1, 9 и 16 в области их вторичных перетяжек, а также в Y-хромосоме. Самыми мелкими центромерными блоками обладают Y-хромосома и аутосома 2 (рис. 9.2).

Особенностью хромосом человека является асинхронность (неодновременность) репликации по длине. В каждой хромосоме есть рано или поздно образующиеся реплицирующиеся участки. Большинство крупных и малых сегментов метафазных хромосом, как показали исследования, образуются путем слияния субсегментов, которые более четко видны в профазе и прометафазе. На этих стадиях хромосомы имеют большую линейную подразделенность, поскольку менее конденсированы и недоспирализованы. В дальнейшем были разработаны различные методы получения клеток, делящихся на стадиях профазы и прометафазы. Эти методы дали возможность более точно устанавливать точки разрывов в перестроенных хромосомах, когда в перестройку вовлечены небольшие участки хромосом — микроперестройки. В практике такой метод можно применять для диагностики болезней с микроперестройками в одной или нескольких хромосомах: делеции, транслокации, инверсии.

Для выявления последовательности репликации применяется 5-бромдезоксидин, являющийся аналогом тимина.

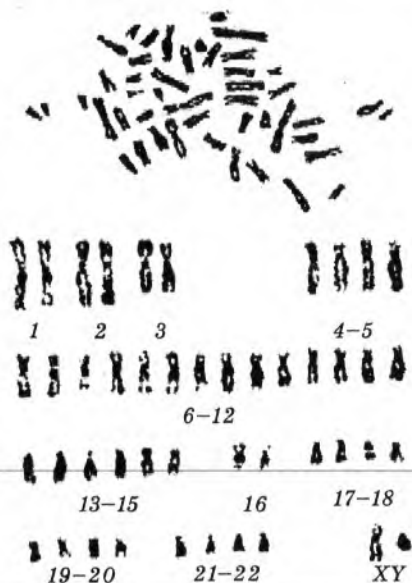


Рис. 9.2. Метафазная пластинка; окрашивание хромосом красителем Гимза

В этом случае вновь образуемая хроматида включит этот аналог тимина и будет окрашена слабо, а другая (старая) окрасится интенсивно. Этот метод позволяет выявлять участки обмена между сестринскими хроматидами (СХО).

При воздействии различными мутагенными факторами число СХО увеличивается, следовательно, этот метод пригоден для изучения мутационного процесса у человека.

Молекулярно-цитогенетический метод

Разрабатываются новые высокоинформативные молекулярно-цитогенетические методы изучения хромосом человека, главный из которых — флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-метод, от англ. *fluorescent in situ hybridization*). Этот метод дает возможность проводить гибридизацию метафазных или интерфазных хромосом с различными ДНК-зондами,

меченными флюоресцирующими веществами. Зонды — клонированные последовательности или выделенные участки ДНК.

Чаще используют высокоповторяющиеся последовательности ДНК центромерных или перицентромерных районов. Иногда возникает необходимость в применении уникальных ДНК-последовательностей, с помощью которых удается не только идентифицировать различные типы структурных хромосомных перестроек, но и провести точный генетический анализ: точки разрывов при транслокациях, делециях, инверсиях и др. При необходимости используется большое число ДНК-зондов, прокрашивающих хромосому почти целиком. Такая модификация FISH-метода называется *супрессорная гибридизация*.

В зависимости от цели исследования используются различные варианты метода FISH. Он может применяться для диагностики анеуплоидий в интерфазных ядрах, в онкоцитогенетике используется метод сравнительной геномной гибридизации, основанный на гибридизации ДНК пациента с контрольными препаратами хромосом. В последние годы при проведении FISH-анализа чаще используют ДНК-зонды, меченные различными цветами, что позволяет более быстро и эффективно провести анализ количественных и структурных перестроек при пренатальной экспресс-диагностике хромосом.

Цитогенетические методы широко применяются в различных областях науки и клинической практики не только для диагностики заболеваний, но и в их профилактике.

Давно известно повышение уровня хромосомных повреждений у курильщиков, у лиц, подвергшихся действию ионизирующей радиации, вредных химических факторов, мутагенных факторов. При воздействии химических мутагенов чаще возникают aberrации хроматидного типа (повреждается одна хроматида), а при воздействии ионизирующего излучения — хромосомного типа.

Благодаря изучению количественных закономерностей спонтанного и индуцированного мутагенеза разработаны системы цитогенетического контроля, работающие в нашей стране и других странах. Они позволяют следить за уровнем мутаген-

ных факторов окружающей среды и их влиянием на наследственность человека.

Для описания нормального кариотипа человека, а также для обозначения структурных и количественных перестроек хромосом используется универсальная схема и специальные символы.

Описание кариотипа начинают с указания общего количества хромосом в клетке, затем ставится запятая и обозначается набор половых хромосом, указывающий пол обследуемого. Запись 46, XX — нормальный кариотип женщины, а 46, XY — нормальный кариотип мужчины. 47, XX, +18 — кариотип больного с синдромом Эдвардса. Иногда при обследовании обнаруживается нормальный полиформизм, который в большинстве случаев не приводит к возникновению патологических симптомов, но в этом случае может увеличиться риск рождения ребенка с хромосомными аномалиями. Выявление полиморфизма обозначается при записи кариотипа — 46, XX 17ps + mat означает, что женщиной от отца унаследованы увеличенные спутники на хромосоме 17, а запись 46, XY, 17qh + mat указывает на материнское наследование увеличенного в размере гетерохроматина хромосомы 17.

Биохимические методы

Характерные изменения биохимических показателей позволяют определять специфические признаки для конкретной наследственной болезни и оценить фенотип организма на молекулярном уровне. Оценка фенотипа осуществляется на уровнях от полипептидной цепи до метаболитов в биологических жидкостях — плазме крови, сыворотке, форменных элементах крови, моче, культуре клеток.

Отклонения в биохимических показателях, как правило, опережают возникновение клинических симптомов и являются наиболее информативными в описании фенотипа.

Биохимические методы играют важнейшую роль в диагностике наследственных заболеваний, они позволяют проводить доклиническую диагностику, подтверждая диагноз в случае атипичной клинической картины, выявлять гетерозиготных

носителей, дифференцировать генетически различные формы болезней и начинать лечение на ранних стадиях заболевания.

Первичная диагностика объединяет массовые просеивающие и селективные диагностические программы. Показаниями к использованию просеивающих программ является определенный возраст предполагаемых родителей (35 лет женщине и 45 и выше у мужчин), наличие наследственной патологии в семье, повторные произвольные аборты, ряд мультифакториальных заболеваний — сахарный диабет, эпилепсия, определение у беременных женщин концентрации α -фетопroteина (АФП).

Используются современные биохимические методы: электрофорез, хроматография, спектроскопия, а также современные высокоточные технологии — жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, магнитно-резонансная спектроскопия, бомбардировка быстрыми нейтронами. Исследуются специфические метаболиты, энзимопатии, различные белки. Для биохимической диагностики используют как простые качественные реакции, так и более точные методы. С помощью тонкослойной хроматографии мочи и крови можно диагностировать нарушение обмена веществ. Для выявления нарушений обмена органических кислот применяется газовая хроматография.

Биохимические методы используются у больных с наследственным нарушением обмена веществ, для диагностики гетерозиготных состояний у взрослых. Понятно, что если в брак вступают гетерозиготные носители какого-либо заболевания, то риск рождения больного ребенка в такой семье составит 25%. Шансы на встречу двух носителей одинакового патологического гена выше, если в брак вступают родственники, так как они могут унаследовать один и тот же рецессивный ген от своего общего предка. Предположить гетерозиготное носительство у женщины можно в случае, когда у женщины родились больные сыновья; ее отец поражен наследственной болезнью; женщина имеет больного брата или братьев; у двух дочерей женщины родились больные сыновья (или сын); у здоровых родителей родился больной сын, а у матери в родословной есть больные мужчины.

Выявление гетерозиготных носителей того или иного заболевания возможно путем использования биохимических тестов (прием фенилаланина для выявления фенилкетонурии, прием сахара — сахарного диабета и т. д.), микроскопического исследования клеток крови и тканей, определения активности фермента, измененного в результате мутации.

Известно, что заболевания, в основе которых лежит нарушение обмена веществ, составляют значительную часть наследственной патологии (фенилкетонурия, галактоземия, алкаптонурия, альбинизм и др.). Так, гетерозиготные носители фенилкетонурии реагируют на введение фенилаланина более сильным повышением содержания аминокислоты в плазме, чем нормальные гомозиготы (болезнь обусловлена рецессивным аллелем).

Биохимический метод широко применяется в медико-генетическом консультировании для определения риска рождения больного ребенка. Успехи в области биохимической генетики способствуют более широкому внедрению диагностики гетерозиготного носительства в практику. Еще недавно можно было диагностировать не более 10–15 гетерозиготных состояний, в настоящее время — более 200. Однако следует отметить, что до сих пор имеется немало наследственных заболеваний, для которых методы гетерозиготной диагностики еще не разработаны.

Молекулярно-генетические методы

Успехи молекулярной биологии, биохимии, биофизики, медицинской генетики привели к внедрению в практическую медицину молекулярно-генетических методов исследования генома человека. Наиболее точно обеспечивать диагностику многих заболеваний, проводить дородовую диагностику наследственных болезней позволяют **методы ДНК-диагностики**.

Это большая и разнообразная группа методов. Методы ДНК-диагностики используются для изучения структуры участков ДНК-гена или участка хромосомы и позволяют осуществлять точную диагностику многих заболеваний. Основой методов являются научные данные о строении и свойствах

молекул ДНК и РНК, генах, закономерностях наследования признаков.

Молекулярно-генетические методы позволяют получить анализ особенностей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в основе которого находятся две характеристики: 1) *последовательность составляющих ДНК элементов*, которые имеют индивидуальные особенности у каждого человека, кроме однойяйцевых близнецов или клонов; 2) во всех соматических клетках у каждого человека структура ДНК совершенно одинакова.

ДНК может быть получена из любой клетки, содержащей ядро, и может долго храниться. Для этой цели используют лейкоциты крови или ворсинки хориона. Иногда достаточно иметь одну каплю крови, несколько луковиц волос. При проведении пренатальной ДНК-диагностики обычно на 10–21-й неделе беременности материалом ДНК служат биоптаты плаценты, хориона клетки, амниотической жидкости, получаемые при амниоцентезе, или лимфоциты пуповинной крови.

Для изучения генома человека и диагностики наследственных болезней, таких как фенилкетонурия, талассемии, недостаточность альфа-антитрипсина и др., проводится определение специфических нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК-генное зондирование или гибридизационный анализ. Регистрация последовательностей небольшой длины (30 пар) нуклеотидов проводится с помощью меченых радиоактивных участков ДНК, названными зондами. Зонды гибридизуются с изучаемыми участками ДНК.

Этот анализ называется блот-гибридизацией. Прямая и косвенная ДНК-диагностика основана на методах, позволяющих идентифицировать небольшой строго определенный фрагмент ДНК человека. Для этого обычно используют блот-гибридизацию или амплификацию с последующим анализом полученных образцов ДНК при помощи электрофореза в агарозном или полиакриламидном гелях или радиоавтографии.

С помощью радиоавтографии считывают результат гибридизации комплементарных цепей радиоактивного ДНК-зонда

и фрагмента ДНК: каждая комплементарная зонду последовательность ДНК проявляется в виде радиоактивной полосы.

Прямая ДНК-диагностика используется в тех случаях, когда известен ген, ответственный за возникновение наследственного заболевания, и основные типы его патологических мутаций. Он обладает высокой точностью (100%). Эти методы используются при таких заболеваниях, как муковисцидоз, фенилкетонурия, хоря Гентингтона и др.

В настоящее время широко используется *полимеразная цепная реакция* — метод, предложенный в 1983 г. американским ученым Кэри Муллисом, за что он был удостоен Нобелевской премии.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — это метод, позволяющий обнаружить и многократно копировать (*амплифицировать*) относительно короткие участки ДНК. Метод ПЦР как бы имитирует на ограниченном участке гена естественный процесс репликации ДНК, имеющий место *in vivo*. Для проведения реакции необходимо точное знание нуклеотидной последовательности этого фрагмента ДНК. ПЦР многоцикловый процесс, напоминающий естественную репликацию нуклеиновой кислоты, и включает в себя несколько этапов.

Первый этап — денатурация двойной спирали ДНК-матрицы (белка) при температуре 95 °С, исследуемая ДНК нагревается до температуры более 80 °С. При этом разрушаются водородные связи между двумя полинуклеотидными цепочками и нуклеиновая кислота присутствует в растворе в виде отдельных цепей.

Второй этап — гибридизация (отжиг) одноцепочечной ДНК-матрицы и праймеров при температуре 45–60 °С, при которой праймеры распознают комплементарные участки ДНК-матрицы. Праймеры обычно состоят из 15–30 нуклеотидов. *Третий этап* — происходит образование новых цепей при участии фермента термостабильной ДНК полимеразы, т. е. происходит гибридизация. Процесс проходит при температуре 65–72 °С. В результате удваивается количество исследуемого гена, содержащегося в первоначальном растворе. Затем ДНК опять нагревают, и весь цикл повторяется снова.

Происходит множественное копирование старых и новых одноцепочечных молекул. Число указанных циклов в ПЦР составляет от 25 до 40, при этом в каждом цикле происходит удвоение числа копий амплифицируемого участка ДНК. ПЦР проводится в автоматическом режиме на специальных программируемых приборах, контролирующих температуру, длительность этапов, число циклов и т. д. Далее анализ продуктов ПЦР в процессе прямой ДНК-диагностики направлен на исследование конкретных особенностей амплифицированного участка гена. Если заболевание обусловлено экспансией тринуклеотидных повторов, продукты амплификации различаются по длине и скорости в геле. В результате ДНГ-диагностики достигается четкое определение патологически удлиненного фрагмента.

В настоящее время имеются различные методы выявления мутаций, которые преобладают в своем количестве и обуславливают значительное число всех случаев заболеваний в данной популяции.

Примером может служить тяжелое заболевание нервной системы у человека — хорея Гентингтона (ХГ), наследуемая по аутосомно-доминантному типу со 100%-ной пенетрантностью. Ген локализован в коротком плече 4-й хромосомы. Выяснилось, что ген ХГ содержит область, в которой последовательность представлена многократным повторением трех нуклеотидов — ЦАГ (цитозин-аденин-гуанин) геномной ДНК. В норме таких повторов колеблется от 11 до 34, а у больных ХГ их 37–86 (в среднем 45). Следовательно, хорея Гентингтона относится к наследственному заболеванию, при котором мутация гена состоит в экспансии (многократном увеличении числа копий) тринуклеотидных ЦАГ-повторов.

Косвенная ДНК-диагностика используется для диагностики наследственных болезней, ген которых локализован в конкретном узком участке определенной хромосомы и для которых еще не установлены типичные патологические изменения гена, а иногда не идентифицирован и сам ген. Тогда используют анализ участков ДНК, расположенных непосредственно рядом с исследуемым геном. Наличие патологических изме-

нений подтверждается путем сравнения рестрикционных фрагментов ДНК у больного и его родственников. Косвенная ДНК-диагностика имеет некоторые недостатки: эти методы трудоемкие, требуют длительного времени и больших экономических затрат, для их проведения требуется нескольких членов семьи из 2–3 поколений, они неприменимы для спорадических случаев заболевания. Косвенный метод имеет сниженную достоверность результатов анализа. Преимуществом этих методов является возможность диагностировать практически все наследственные заболевания, вызванные изменением гена.

Методы молекулярного исследования в настоящее время используют при диагностике 1 000 наследственных болезней, число которых растет. ДНК-технологии применяются в исследованиях происхождения популяций, для определения отцовства или степени родства, для генетического анализа клеток костного мозга и мутаций, в диагностике наследственных болезней и расшифровке генома человека, выявлении изменений в определенных участках ДНК, гена или хромосомы.

Молекулярно-генетические методы совершенствуются, проводится разработка новых методов анализа молекулы ДНК, что создает условия для диагностики и профилактики наследственных заболеваний человека.

Контрольные вопросы и задания

1. На чем основывается диагностика наследственных болезней?
2. На основании каких признаков можно распознать наиболее распространенные болезни?
3. Перечислите лабораторные методы диагностики наследственных болезней.
4. Чем отличаются прямые и непрямые методы цитогенетического исследования?
5. Какие биологические материалы можно использовать для получения препаратов хромосом?
6. Назовите основные методы окрашивания хромосом.

7. Какие преимущества имеет метод анализа профазных и прометафазных X-хромосом?
8. На чем основаны молекулярно-цитогенетические методы?
9. Назовите основные показания для применения цитогенетических методов в клинической практике.
10. Для каких групп наследственных болезней используют биохимические методы диагностики?
11. Какова основная цель первичного уровня биохимической диагностики наследственных болезней?
12. Каковы различия между массовыми и селективными программами первичной биохимической диагностики?
13. Какие основные показания для применения биохимических методов диагностики вы знаете?
14. Что является материалом исследования при молекулярно-генетическом методе?
15. Что предполагает прямая ДНК-диагностика?
16. Когда используется косвенная ДНК-диагностика?
17. Что является материалом исследования при молекулярно-генетическом методе?
18. Что такое ПЦР?
19. Сколько сегодня диагностируется наследственных заболеваний?

Глава 10

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

10.1. Генетические основы профилактики наследственной патологии

Каждая семья хочет иметь здоровое потомство. Наблюдаемое во всем мире и в России уменьшение числа детей в семье (1–2 ребенка) особенно обостряет вопрос о рождении только здорового ребенка.

Вся наследственная патология определяется генетическим грузом, который возникает по причине *сегрегации*, когда патологический ген наследуется потомством от больных родителей или носителей патологического гена и *вновь возникшей мутации*. В этом случае изменение наследственного аппарата происходит в половых клетках здоровых родителей. В результате этого гамета с новой мутацией дает начало развитию больного ребенка, хотя родители не имели этой мутации. *Эффекты мутационного процесса* для популяций человека выражаются в эволюционно-генетическом, медицинском и социальном аспектах. Медицинские последствия груза наследственной патологии у человека проявляются повышенной потребностью в медицинской помощи, сокращением продолжительности жизни, увеличением числа больных наследственными заболеваниями, смертностью. Около трети всей детской смертности в развитых странах обусловлено наследственными болезнями и врожденными пороками развития. Как правило, наследственные болезни имеют хроническое течение. Больные с наследственной патологией нуждаются в ранней и постоянной медицинской помощи в 5 раз чаще, чем пациенты без наследственной патологии. В детских отделениях от 10 до 20% детей с наследственной патологией. Это в 7 раз больше,

чем больных детей в популяции. Наследственное заболевание требует большого объема медицинской помощи, а иногда постоянного лечения. В этой связи перед индивидуумом, семьей и обществом возникает целый ряд моральных, экономических, социальных и правовых проблем.

Медицинские последствия врожденных пороков развития и наследственных болезней представлены в табл. 10.1 по материалам ВОЗ.

Таблица 10.1

**Последствия врожденных аномалий различных типов
в развитых странах**

Аномалии	Примерная частота при рождении на 1 000	Последствия		
		Ранняя смертность, %	Хроническое состояние	Успешное лечение
Врожденные пороки развития (серьезные)	30	22	24	54
Хромосомные болезни	4	34	64	2
Генные болезни	10	58	31	11
Всего	44	31,3	29,2	39,5

10.2. Виды профилактики

Профилактика — это комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и развития наследственных и врожденных болезней. Различают *первичную*, *вторичную* и *третичную* профилактики наследственной патологии.

Первичная профилактика генетического груза включает: 1) планирование деторождения с учетом репродуктивного возраста матери, который для женщин находится в пределах 21—35 лет; 2) отказ от деторождения в случаях высокого риска наследственной патологии; 3) гетерозиготное носительство род-

ственных браков; 4) меры по улучшению окружающей среды человека, контроль содержания в ней мутагенных и тератогенных факторов.

Вторичная профилактика — при высокой вероятности заболевания у плода или подтверждении диагноза необходимо прерывание беременности. Прерывание может происходить только с согласия женщины в установленные сроки. Основанием является наследственная болезнь.

Третичная профилактика связана с возможностью коррекции фенотипического проявления патологического гена; проведение лечебных мероприятий *до рождения ребенка* или сразу *после рождения*, когда становится известен характер нарушений (например, фенилкетонурия, гипотиреоз и др). Эту форму профилактики можно назвать нормокопированием, т. е. развитие здорового ребенка с патологическим генотипом. Типичным примером третичной профилактики могут быть галактоземия, фенилкетонурия, целиакия, гипотиреоз и др.

Детям с врожденными пороками развития в основном проводятся хирургические методы лечения. При хромосомных болезнях обеспечивают социальную поддержку, при генных болезнях — лечение и социальную поддержку. Продолжительность жизни больных с наследственной патологией зависит не только от самой болезни, но и от уровня медицинской помощи. О социальной и медицинской значимости профилактики наследственных болезней говорят высокий уровень инвалидности больных и экономические затраты на их содержание.

Наряду с медицинской и социальной профилактикой важны и *психологические факторы* в семье с больным ребенком.

10.3. Организационные формы профилактики

Ведущим учреждением по генетическому консультированию в нашей стране является Медико-генетический научный центр РАМН в Москве.

Профилактика наследственных болезней в семье осуществляется в нескольких организационных формах: медико-

генетическое консультирование; периконцепционная, пренатальная и преимплантационная профилактики; диагностика гетерозиготных состояний; преκληническая диагностика; проверка на мутагенность и гигиеническая регламентация факторов среды, а также пропаганда медико-генетических знаний среди медицинского персонала и населения.

В настоящее время в практическом здравоохранении нашей страны реализуются программы профилактики врожденной и наследственной патологии в медико-генетическом консультировании, пренатальной диагностике, неонатальном скрининге на наследственные болезни обмена.

В настоящее время наибольших успехов удалось добиться при проведении медико-генетического консультирования.

Медико-генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование представляет собой специализированную медицинскую помощь и является в настоящее время основным и наиболее распространенным методом профилактики врожденной и наследственной патологии. Генетическое консультирование — врачебная деятельность, направленная на предупреждение рождения ребенка с наследственной патологией, на основе уточненного диагноза, а также консультирование по вопросам дальнейшего планирования семьи.

Главными задачами медико-генетической консультации являются:

- 1) Установление точного диагноза наследственной патологии.
- 2) Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний различными методами (ультразвуковыми, цитогенетическими, биохимическими, молекулярно-генетическими).
- 3) Определение типа наследования заболевания.
- 4) Оценка величины риска рождения больного ребенка и оказание помощи в принятии решения.
- 5) Пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения.

Показания для медико-генетического консультирования:

- 1) Установление точного диагноза или подозрение на наследственную болезнь в семье в широком смысле слова.
- 2) Рождение ребенка с врожденным пороком развития.
- 3) Задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка.
- 4) Повторные спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения.
- 5) Выявление патологии в ходе просеивающих программ:
 - близкородственные браки;
 - воздействие известных или возможных тератогенов в первые 3 месяца беременности;
 - неблагоприятное протекание беременности.

При наличии любого из перечисленных состояний необходимо обратиться к врачу-генетику.

В принципе, каждой супружеской паре желательно пройти проспективное медико-генетическое консультирование до планирования деторождения и необходимо обратиться к врачу после рождения больного ребенка (ретроспективно).

Медико-генетическое консультирование включает четыре этапа: диагностику, прогнозирование, заключение и совет.

Работа врача-генетика начинается с установления диагноза заболевания с помощью других узких специалистов, используя при дифференциальной диагностике специальные генетические, биохимические, иммунологические и другие методы. После установления диагноза врач определяет прогноз здоровья будущего или уже родившегося потомства. Перед врачом всегда возникают врачебные, генетические и деонтологические проблемы.

Общение врача-генетика с семьей больного должно быть доверительным и доброжелательным.

Диагностика. Консультирование начинается с уточнения диагноза наследственной болезни. Перед тем как направить пациента в медико-генетическую консультацию, лечащий врач должен с помощью доступных ему методов максимально уточнить диагноз и определить цель консультации. При необходимости дополнительно применить

генеалогический, цитогенетический, биохимический и другие специальные генетические методы (например, определить сцепление генов или использовать молекулярно-генетические методы и т. п.). Затем пациента направляют на медико-генетическую консультацию для установления диагноза. При этом может возникнуть необходимость направления пациента или его родственников на дополнительное обследование. Со своей стороны врач-генетик может поставить перед другими специалистами конкретную задачу — распознать симптомы предполагаемой наследственной болезни у пациента или его родственников.

Диагноз уточняют в медико-генетической консультации с помощью генетического анализа. Для этого используются клинико-генеалогический, цитогенетический и молекулярно-генетический методы, а также анализы сцепления генов методами генетики соматических клеток. Из негенетических методов широко используются биохимические, иммунологические и другие методы.

Прогнозирование для потомства определяют после установления диагноза. Прогноз основывается на теоретических расчетах с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики или на данных таблицы эмпирического риска.

Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям обязательно должны быть письменными, потому что члены семьи могут вернуться к обдумыванию ситуации. Наряду с этим необходимо устно в доступной форме объяснить смысл генетического риска и помочь семье принять решение.

Заключительные этапы консультирования требуют самого пристального внимания. Например, даже при установленном в пренатальном периоде диагнозе у плода не все женщины принимают решение о прерывании беременности. При тяжелых хромосомных болезнях (трисомии 13, 18, 21) прерывают беременность 83% женщин, при пороках нервной трубки — 76, при синдроме Тернера — 70, при других формах хромосомных аномалий — 30%.

При беседе с пациентами необходимо учитывать уровень их образования, социальное и экономическое положение семьи, взаимоотношения супругов. Многие пациенты не подготовлены к восприятию информации о наследственных болезнях и генетических закономерностях. Одни чувствуют вину за случившееся несчастье, другие доверяют рассказам знакомых, третьи приходят в консультацию с нереальными запросами или ожиданиями. Изложение сведений о риске должно быть индивидуально приспособлено к каждому случаю. В одних случаях следует говорить о 25% шансов иметь больного ребенка, в других — о 75% вероятности рождения здорового ребенка. Однако всегда нужно убедить пациентов в случайном распределении наследственных факторов, чтобы устранить чувство вины за рождение больного ребенка. Иногда это чувство бывает очень сильным.

На медико-генетическую консультацию целесообразно направлять супругов не раньше чем через 3–6 месяцев после установления диагноза наследственной болезни, так как в этот период происходит адаптация к ситуации в семье, а раньше какая-либо информация о будущих детях воспринимается плохо.

Чаще всего в консультации обращаются:

- семьи здоровых детей, у которых по линии родителей имеются родственники с наследственной патологией;
- здоровые родители, у которых родился больной ребенок;
- семьи, у которых болен один из родителей;
- когда родители являются кровными родственниками;
- беременные женщины с повышенным риском рождения больного ребенка;
- с нервно-психическими заболеваниями в семье.

Пренатальная диагностика

Пренатальная (дородовая) диагностика наследственных болезней — это дородовое определение врожденной или наследственной патологии у плода, это комплексная быстро развивающаяся область медицины, использующая УЗИ, оперативную

технику (хорионбиопсия, амнио- и кордоцентез, биопсия мышц и кожи плода) и лабораторные методы (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические).

Эффективность медико-генетического консультирования значительно возрастает благодаря использованию современных методов пренатальной диагностики. При ее помощи возможно задолго до рождения ребенка определить заболевание и, если необходимо, прервать беременность.

Забота семьи о здоровье будущего ребенка требует оценки генетических и средовых факторов риска исхода беременности и использования методов пренатальной диагностики.

Основными показателями к проведению пренатальной диагностики являются:

- 1) точно установленное наследственное заболевание в семье;
- 2) возраст матери выше 35 лет, отца — от 40 лет;
- 3) наличие в семье заболевания, сцепленного с полом;
- 4) наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей (особенно транслокаций и инверсий);
- 5) гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при аутосомно-рецессивном заболевании;
- 6) наличие в анамнезе беременной длительной работы на вредных для здоровья производствах или проживания в местах с повышенным радиационным фоном и др.;
- 7) повторные спонтанные прерывания беременности или рождение ребенка с врожденными пороками развития; сахарный диабет, эпилепсия, инфекции у беременной, лекарственная терапия.

В пренатальной диагностике используют неинвазивные и инвазивные методы.

1) *Неинвазивные:*

— ультразвуковое исследование плода (УЗИ).

2) *Инвазивные:*

— биопсия хориона и плаценты;

— исследование околоплодной жидкости;

— кордоцентез (взятие крови из пуповины);

— фетоскопия (введение зонда и осмотр плода).

Для каждого метода есть показания и противопоказания, разрешающие возможности и осложнения. Выбор метода и вся тактика пренатальной диагностики должны быть строго индивидуализированы в соответствии с конкретной ситуацией в семье и состоянием беременной.

Неинвазивные методы — это методы обследования плода без оперативного вмешательства. В настоящее время к ним относится УЗИ. В последние годы постепенно становится возможным применение с целью визуализации плода МРТ. Но ценность метода значительно снижается из-за небольшой скорости формирования изображения (секунды и десятки секунд), что при подвижности плода может приводить к неверным результатам. УЗИ позволяет исследовать строение плода, выявить поражение головного мозга, врожденные пороки развития скелета и внутренних органов, задержку роста плода с 6–8-й недели и функциональное состояние плода, плаценты, пуповины, оболочек. Сроки проведения УЗИ в России определены приказом Министерства здравоохранения — это 10–13-я, 20–22-я и 30–32-я недели беременности.

УЗИ можно применять как при просеивающем, так и при уточняющем методах. Накопленные данные показывают, что УЗИ не приносит вреда плоду.

Биохимические методы включают определение уровня α -фенопротеина, несвязанного эстрадиола, хорионического гонадотропина, сывороточного активина-A в сыворотке беременных, ассоциированного с беременностью плазменного белка-A.

Эти просеивающие методы являются предварительными для выявления врожденных пороков развития, таких как дефекты нервной трубки и передней брюшной стенки, а также при многоплодной беременности, маловодии, угрозе прерывания беременности, хромосомных заболеваниях плода и других патологических состояниях.

К *инвазивным методам* относятся: хорион- и плаценто-биопсии, амниоцентез (получение амниотической жидкости), биопсии тканей плода, кордоцентез (взятие крови из пуповины) и фетоскопия.

Хорион- и плацентобиопсии применяются для получения небольшого количества ворсинок хориона или кусочков плаценты в период с 7-й по 16-ю неделю беременности. Процедура осуществляется трансабдоминально или трансцервикально под контролем УЗИ (рис. 10.1, 10.2).



Рис. 10.1. Трансабдоминальная хорион- или плацентобиопсия

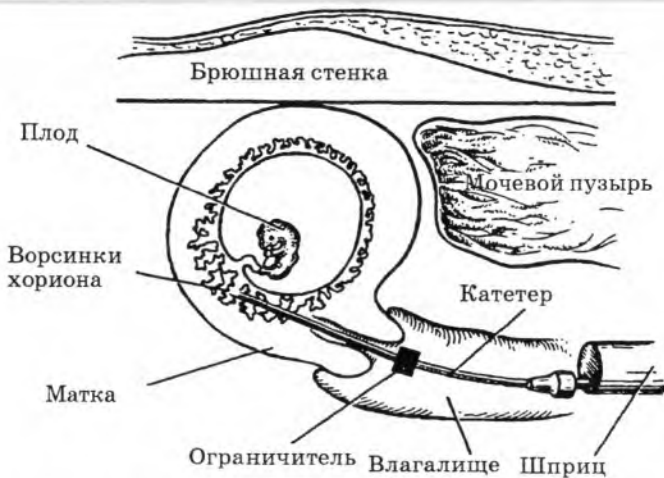


Рис. 10.2. Трансцервикальная хорион- или плацентобиопсия

Хорионбиопсию рекомендуется проводить после 8-й недели беременности, а после 12-й недели делают плацентобиопсию.

Ворсинки хориона подлежат цитогенетическому, молекулярно-генетическому, биохимическому исследованию на предмет наследственных болезней.

Амниоцентез — это прокол плодного пузыря для взятия 15–20 мл околоплодной жидкости с находящимися в ней слущенными клетками амниона и плода.

Этот метод является наиболее распространенным и доступным. Обычно процедура осуществляется на 16–20-й неделе беременности, ранний амниоцентез проводят на 12–15-й неделе беременности. Риск осложнений беременности при амниоцентезе всего 0,2%. По этой причине во многих центрах пренатальной диагностики предпочитают делать амниоцентез, а не хорионбиопсию. Амниоцентез делают через переднюю брюшную стенку женщины под контролем УЗИ (рис. 10.3).

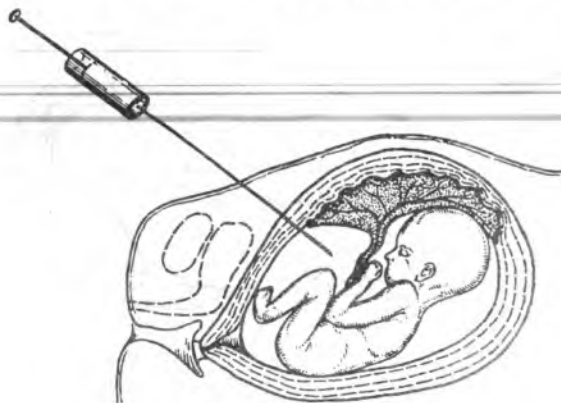


Рис. 10.3. Амниоцентез

Из биохимических показателей жидкости только концентрация АФП имеет диагностическое значение. Уровень АФП существенно повышается при аномалиях нервной трубки и дефектах передней брюшной стенки.

Клетки плода, содержащиеся в плодной жидкости, выращиваются на специальных средах для последующей диагностики многих хромосомных болезней, сцепленных с полом; болезней обмена веществ (фенилкетонурия, мукополисахаридозы и др.).

Для диагностики хромосомных заболеваний используются молекулярно-генетические методы — флуоресцентная гибридизация *in situ* — FISH.

При проведении амниоцентеза могут быть осложнения — инфицирование полости матки, гибель плода. Однако риск не превышает 0,3–1%.

Кордоцентез (взятие крови из пуповины) стал использоваться шире после того, как эту процедуру начали осуществлять под контролем УЗИ, т. е. без фетоскопии (рис. 10.4), с 15–20-й недель беременности. Берутся образцы крови из пуповинных сосудов и используются для цитогенетической, молекулярно-генетической и биохимической диагностики наследственных болезней.

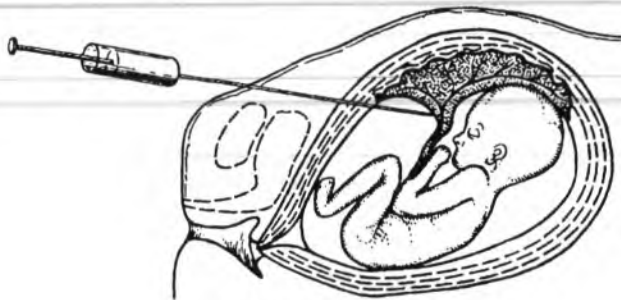


Рис. 10.4. Кордоцентез

Кордоцентез применяют для диагностики хромосомных болезней, наследственных болезней крови (гемоглобинопатии, коагулопатии, тромбоцитопении), иммунодефицитов, гематологического статуса при резус-сенсibilизации, внутриутробных инфекций.

Частота осложнений при кордоцентезе суммарно по 16 российским центрам пренатальной диагностики не превышает 2%. Преимущество кордоцентеза по сравнению с амниоцентезом

заключается в том, что лимфоциты культивируются быстрее (2—3 дня) и надежнее, чем амниоциты.

Биопсия тканей плода как диагностическая процедура осуществляется во II триместре беременности под контролем УЗИ. Для диагностики тяжелых наследственных болезней кожи (ихтиоз, эпидермолиз) делают биопсию кожи плода. Морфологические критерии наследственных болезней кожи позволяют установить точный диагноз или уверенно отвергнуть его.

Фетоскопия — метод, основанный на прямом рассмотрении плода через специальный прибор — фетоскоп. Зонд вводится в плоскость амниона через брюшную систему и осматривается плод. Проводится под контролем УЗИ на 18–22-й неделе беременности. Визуальное обследование плода для выявления врожденных пороков развития используется редко, только по особым показаниям. Процедура УЗИ проще и безопаснее. Фетоскопия может вызвать осложнения. Выкидыши отмечаются в 7–8% случаев фетоскопии.

Заключение пренатальной диагностики определяет группа врачей: врач-генетик, акушер-гинеколог и лаборант-генетик.

Преимплантационная диагностика

Преимплантационная диагностика — исследование наследственных болезней у зародыша на ранних стадиях развития зародыша на 5–7-й день оплодотворения.

Такая диагностика относится к методам первичной профилактики наследственных болезней.

Благодаря успехам биологии и медицины появилась возможность нехирургического лаважа яйцеклеток человека, оплодотворения и развития зиготы до стадии бластоцисты в лабораторных условиях *in vitro* (в пробирке). От зародыша отделяют 1–2 клетки, проводят анализы с помощью методов ПЦР, FISH и других. Затем такой зародышевый пузырек имплантируют в матку, где проходит его дальнейшее нормальное развитие.

Этот метод широко используется в акушерской практике, поскольку позволяет диагностировать наследственные болезни на ранних стадиях развития и помогает избежать повторных

абортов после обычной пренатальной диагностики в семьях с высоким риском наследственной патологии.

Недостаток этого метода — низкий процент успешных имплантаций — 10–20% и возможные нарушения течения беременности после имплантации зародыша.

Экстракорпоральное оплодотворение и дробление зиготы — метод, применяемый для преодоления бесплодия при непроходимости труб. Несмотря на то что только 10–20% подсадок успешны, метод используется все шире.

С помощью микроманипулятора (рис. 10.5) от зародыша на стадии 8–16 клеток можно отделить 1–2 клетки. Зародыш сохраняют в условиях глубокой заморозки или он продолжает развиваться в искусственных условиях, пока проводится анализ клетки.

Подсадка после заморозки возможна во время любого другого овариального цикла.



Рис. 10.5. С помощью микроманипулятора удаляется одна клетка (с ядром) из человеческого эмбриона на стадии 12 клеток.
Фото с видеозаписи

Диагностика на уровне одной или нескольких клеток в настоящее время реальна при некоторых болезнях. Ее проводят с использованием ПЦР, моноклональных антител, ультрамикрораналитических методов.

Неонатальный скрининг наследственных болезней обмена

Основой вторичной профилактики наследственной патологии является биохимический скрининг (от англ. *screening* — просеивание). Используются два основных типа программ: массовый (тотальный) и селективный.

Наиболее успешные программы ранней диагностики наследственных болезней обмена веществ были использованы у новорожденных.

Массовому скрининговому методу подлежат заболевания по следующим условиям:

- 1) значительная распространенность — с частотой не реже чем 1 : 20 000 новорожденных;
- 2) тяжелое прогрессирующее течение, приводящее к инвалидизации или потребности в помощи;
- 3) наличие эффективного метода диагностики и лечения, реабилитации и адаптации;
- 4) для которых разработаны экономичные методы предварительного скрининга и подтверждающие методы.

Согласно приказу Минздравсоцразвития № 185 от 22 марта 2006 года, массовый скрининг проводится для доклинического выявления фенилкетонурии, гипотиреоза, врожденной гиперплазии надпочечников, галактоземии и муковисцидоза.

Основная задача просеивающих программ, согласно данному приказу, заключается в организации и проведении в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания с целью их раннего выявления на доклинической стадии, когда их терапия может оказаться особенно эффективной.

Общими свойствами таких программ являются безвыборочное обследование, массовый характер, так как только в такой ситуации возможно выявление большинства больных

с определенной патологией и обеспечение эффективности скрининга. Профилактическая направленность, поскольку ранняя доклиническая диагностика заболевания создает условия для наиболее успешной коррекции имеющихся нарушений и даже предупреждения повторного случая рождения ребенка с аналогичным дефектом в семье. Двухэтапность обследования.

По заключению ВОЗ, скрининг является только начальным этапом в целом комплексе дальнейших диагностических и лечебных мероприятий, необходимых для коррекции состояния здоровья людей, страдающих тестируемым заболеванием.

Такие программы массового обследования на наследственные болезни, поддающиеся профилактическому лечению, могут учреждаться только в рамках федерального или регионального (в том числе городского) здравоохранения. Экономическая эффективность просеивающих программ дает государству 5–10-кратную экономическую выгоду.

Рекомендации по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных на наследственные заболевания:

- забор образцов крови осуществляется средним медицинским персоналом;
- образец крови берут из пятки новорожденного ребенка через 3 часа после кормления на 4-й день жизни у доношенного и на 7-й день — у недоношенного ребенка;
- забор образцов крови осуществляется на специальные фильтровальные бумажные тест-бланки, которые выдаются медико-генетической консультацией;
- перед забором образца крови пятку новорожденного ребенка протирают стерильной салфеткой, смоченной 70-градусным спиртом;
- прокол пятки новорожденного ребенка осуществляется одноразовым скарификатором, первая капля крови снимается стерильным сухим тампоном;
- вторая капля крови перпендикулярно прикладывается к тест-бланку, пропитываемому кровью полностью и на-

сквозь в соответствии с указанными на тест-бланке размерами. Вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон тест-бланка;

- тест-бланк высушивается в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 2 часов без применения дополнительной тепловой обработки.

Затем медицинский сотрудник на тест-бланке, не затрагивая пятен крови, шариковой ручкой, разборчиво, записывает все необходимые сведения.

Тест-бланки ежедневно собираются и проверяются на качество забора крови и правильность их заполнения медицинским работником.

Тест-бланки упаковываются, не соприкасаясь пятнами крови, герметично, в чистый конверт и в специальной упаковке с соблюдением температурного режима (+2...+8 °С) доставляются для проведения исследований в медико-генетическую консультацию не реже одного раза в 3 дня. Результат исследования выдается в срок до 10 дней после забора образца крови.

Заполнять бланк необходимо правильно, аккуратно и разборчиво, чтобы не перенутать фамилии, адрес и другие сведения.

В России в последние десятилетия введена федеральная программа скрининга, основанная на флюориметрическом количественном методе определения фенилаланина в крови. В случае положительного результата проводят уточняющую биохимическую диагностику. При этом необходимо подтвердить гиперфенилаланинемию и разобраться в ее причине. Она может быть обусловлена типичной фенилкетонурией, вариантными или атипичными формами этой болезни или другими формами нарушения метаболизма.

Прогресс молекулярной и клинической медицины позволяет идти дальше по пути нормокопирования патологических генетических состояний. Разрабатываются методы пренатального лечения, имеется опыт лечения метилмалоновой ацидурии на внутриутробной стадии большими дозами витамина В₁₂. Недостаточность карбоксилазы лечат пренатально введением биотина. Лечение дексаметазоном врожденной недостаточности

21-гидроксилазы можно начинать со II триместра беременности и даже с 9-й недели, если проведена пренатальная диагностика. Знание механизмов воздействия материнского организма на проявление различных аллелей и их комбинаций у зародыша позволяет искать новые пути профилактики наследственной патологии.

Периконцепционная профилактика

Периконцепционная профилактика — это комплекс мероприятий для обеспечения оптимальных условий для созревания зародышевых клеток, образования зиготы, имплантации зародыша и его раннего развития

Показаниями для периконцепционной профилактики являются:

- наличие в семье риска развития врожденного порока — дефекты нервной трубки, расщелины губы и неба, пороки сердца и др.;
- хроническая соматическая патология у одного из родителей;
- привычное невынашивание беременности, рождение детей с гипотрофией;
- сахарный диабет и некоторые другие эндокринопатии;
- работа одного из супругов на вредном производстве.

Такая профилактика включает несколько месяцев до зачатия и ранние сроки развития зародыша. Подготовка организма женщины назначением полноценной витаминизированной диеты, антиоксидантной терапии, повышение иммунитета до зачатия и на ранних стадиях развития зародыша способствуют уменьшению частоты врожденных пороков развития мультифакториальной природы. Особенно это выражено при спинномозговых грыжах и врожденных пороках сердца. Частота повторного рождения ребенка с таким пороком в среднем равна 4,6%, а у женщин, которые принимали фолиевую кислоту и витамин С, — 0,7%. Классическим примером периконцепционной профилактики врожденной патологии является лечение сахарного диабета у женщины до зачатия и во

время беременности. В этом случае частота врожденных пороков развития у ребенка приближается к общепопуляционному уровню: около 2% вместо 7–9% у больных диабетом женщин без лечения.

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте определение термину «профилактика».
2. Перечислите виды профилактики.
3. Какие мероприятия используют для вторичной профилактики?
4. Как проявляется наследственная патология?
5. Что такое медико-генетическое консультирование?
6. Перечислите признаки, на основании которых можно заподозрить наследственную патологию.
7. Что такое пренатальная патология?
8. Что в себя включают неинвазивные и инвазивные методы диагностики?
9. Какие наследственные заболевания подлежат массовому неонатальному скринингу?
10. Назовите показания для периконцепционной профилактики. В чем она заключается?



Глава 11

ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

11.1. Принципы лечения наследственных болезней

Некоторые попытки лечить больных с наследственной патологией, предпринимавшиеся в течение 200 лет вплоть до 30-х годов XX века, не дали положительных результатов. Середину 20-х годов можно считать переломным периодом, в экспериментах на дрозофиле были получены факты, показывающие разную степень проявления действия генов в зависимости от генотипической или внешней среды.

В настоящее время благодаря успехам генетики и существенному прогрессу теоретической и клинической медицины можно утверждать, что уже многие наследственные болезни успешно лечатся. Общие подходы к лечению наследственных болезней такие же, как при лечении других заболеваний. При лечении наследственных болезней можно выделить 3 подхода: симптоматический, патогенетический, этиологический.

При симптоматическом и патогенетическом подходах используются все виды современного лечения — лекарственное, диетическое, рентгенорадиологическое, физиотерапевтическое, климатическое и т. д.

Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение применяется при всех наследственных болезнях, даже если врач располагает методами патогенетической терапии. Для многих форм наследственной патологии симптоматическое лечение является единственным. Лекарственная симптоматическая терапия очень разнообразна и зависит от формы наследственных болезней. Она направлена на коррекцию патологических симптомов, приводит к об-

легчению состояния больного, не воздействуя на причину болезни.

В качестве симптоматического лечения используются лекарственные препараты, рентгенологические и физиотерапевтические методы.

Симптоматическая терапия дает, как правило, кратковременный эффект. При наследственных формах мигрени симптоматическим лечением может быть применение анальгетиков, специфических транквилизаторов — при психических проявлениях наследственных болезней, противосудорожных препаратов при судорожных симптомах и т. д.

Расшифровка патогенеза каждой болезни позволяет понять причину возникновения симптома, а на этой основе становится возможной более тонкая лекарственная коррекция симптомов. Например, многокомпонентное симптоматическое лечение муковисцидоза.

1. Детям с муковисцидозом в жарком сухом климате рекомендуется дополнительно добавлять поваренную соль в пищу в связи с выделением большого количества хлорида натрия с потом. В противном случае иногда может наступить коллапс с тепловым ударом.
2. При недостаточности функции поджелудочной железы у больных назначаются препараты сухих экстрактов поджелудочной железы животных или ферментов в капсулах (панкреатин, панзинорм, фестал) и желчегонных средств.
3. Закупорка просветов малых бронхов густой слизью обуславливает развитие инфекции в легочной ткани. Для уменьшения обструкции применяют бронхоспазмолитические и отхаркивающие средства.

Для каждой группы наследственных заболеваний разработано симптоматическое лечение.

Патогенетическое лечение

Патогенетическое лечение всегда эффективнее, чем симптоматическое лечение, и направлено на коррекцию биохимических и физиологических процессов, нарушенных в результате изменения концентрации белкового продукта мутантного гена.

В настоящее время благодаря знаниям молекулярной и биохимической генетики применяются принципиально новые подходы к изучению патогенеза каждого заболевания и возможности разработки и совершенствования методов патогенетической терапии.

Патогенетический метод наиболее эффективен при наследственных болезнях обмена, патогенетическим механизмом которых является нарушение утилизации субстрата.

Для различных болезней могут быть разные пути коррекции. Для одной и той же болезни можно использовать вмешательства в разных звеньях и на различных этапах развития патологического процесса.

Патогенетическое лечение схематично сводится к следующему: если ген не работает, то необходимо возместить его продукт; если ген производит не то, что нужно, и образуются токсичные продукты, то необходимо удаление таких продуктов и возмещение основной функции; если ген производит слишком много продукта, то его избыток удаляют.

Коррекция обмена на уровне субстрата обеспечивается разными путями.

Субстрат — это тот компонент пищи, который подвергается метаболизму с помощью генетически детерминированного фермента (например, фенилаланин, галактоза), а при наследственной болезни он является участником патологической реакции.

Диетическое ограничение определенных веществ в пище — мера в лечении наследственных болезней обмена, при которых отсутствуют соответствующие ферменты для нормального превращения субстратов в продуктах питания. Накопление некоторых токсичных соединений или продуктов их обмена приводит к постепенному развитию болезни.

Усиленное выведение субстрата патологической реакции может осуществляться лекарственными, инструментальными путями, снижающими концентрацию токсичного субстрата. Полного освобождения от патологических продуктов обмена добиться трудно.

При гемоглобинопатиях необходимо усиленное выведение железа, чтобы не развивался гемосидероз паренхиматозных органов. Применяемый для этих целей десферал (десфероксамин) накапливает ферритины и освобождает организм от излишнего железа.

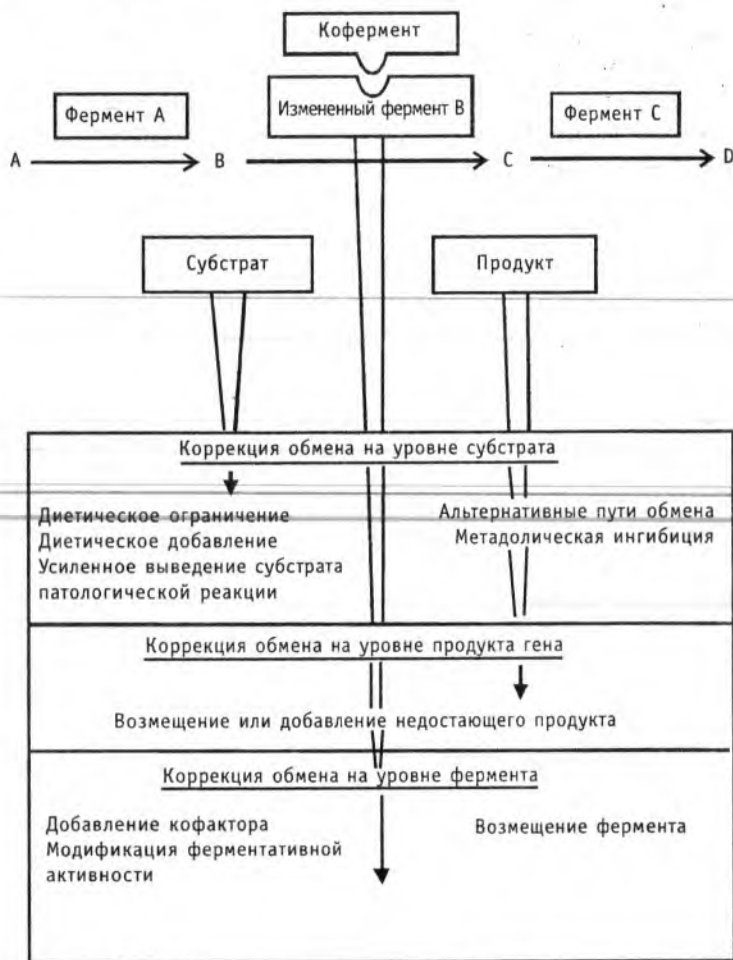


Рис. 11.1. Возможные подходы к лечению наследственных болезней (по Н.П. Бочкову)

Применяются и непрямые метаболические пути для выведения субстрата. Например, нормальный уровень мочевой кислоты в крови можно обеспечить выведением остаточного азота с помощью мочевины и ее метаболитов. Этих же результатов можно добиться с помощью плазмафереза и гемосорбции. Гемосорбция помогает удалять вещества или несколько веществ путем их связывания с родственными веществами.

Коррекция обмена на уровне продукта гена применяется уже давно. *Добавление продукта* для коррекции обмена применяется при таких нарушениях, патогенез которых обусловлен аномальным ферментом, не обеспечивающим выработку продукта.

В связи с успехами физико-химической биологии, генной инженерии и биотехнологии уже получают специфические белки и гормоны человека, необходимые для восполнения нарушенного звена обмена при лечении наследственных болезней (инсулин, соматотропин, интерферон и др.).

Хорошо известны успехи в получении и разведении *трансгенных лабораторных животных*. Создание трансгенных животных начинается со сшивки двух генов, каждый из которых клонирован отдельно. Один ген кодирует нужный белок, другой взят из железы или другого органа, который будет производить этот белок.

Одним из примеров живых биореакторов является свинья, продуцирующая человеческий гемоглобин. Другим трансгенным животным стала корова, которая производит человеческий лактоферрин, выделяемый с молоком.

Коррекция обмена на уровне ферментов применяется для коррекции наследственных болезней обмена веществ, при которых известен функционально аномальный фермент.

Сложный путь превращения субстрата в процессе обмена осуществляется с помощью ферментов. Большая группа наследственных болезней обусловлена мутациями в генах, детерминирующих синтез ферментов. Для такого лечения можно вводить кофактор или угнетать синтез фермента с помощью лекарств либо возмещать недостаток фермента.

Возмещение фермента или *ферментотерапия* — это методы доставки фермента в клетки и субклеточные образования, вовлеченные в патологию обмена. Ферменты, введенные в культуральную среду, улучшали обмен соответствующего соединения. Такая коррекция применяется при различных гликофинголипидозах, мукополисахаридозах, гликогенозах и гликопротеинозах.

Если проведение коррекции ферментативного дефекта невозможно, терапия должна быть направлена на выведение накапливающегося субстрата и его продуктов-метаболитов для предотвращения их токсического действия. В этом случае применяют препараты, которые образуют нетоксические соединения с продуктом, подлежащим выведению. Такие соединения выводятся через желудочно-кишечный тракт или почки.

Этиологическое лечение

Этиологическое лечение направлено на устранение основной причины заболевания и в результате полностью его излечивает. Наиболее эффективным способом лечения наследственной патологии человека является коррекция генетического дефекта на уровне генов — такое серьезное маневрирование с генетической информацией у человека, как перенос нормального гена в клетку, выключение мутантного гена в чужеродные клетки, обратная мутация патологического аллеля.

Для проведения этиологического лечения какой-либо наследственной болезни надо изменить структуру ДНК не в одной клетке, а во многих функционирующих клетках. Это направление в лечении наследственной патологии называется *генной терапией*.

Генную терапию возможно осуществить либо через трансгеноз (перенос генетического материала) изолированных из организма соматических клеток *in vitro* или через прямой трансгеноз клеток в организме.

Посредством генотерапии разрабатываются три основных подхода к коррекции дефектов: 1) компенсация экспрессии

функционально неактивных аллелей с ведением в клетку дополнительных копий гена; 2) угнетение избыточной экспрессии гена; 3) повышение иммунного ответа организма.

На сегодняшний день проведено уже более 600 клинических испытаний по генотерапии ряда моногенных и онкологических заболеваний человека.

Но в клинической практике до настоящего времени генотерапевтическая коррекция наследственных дефектов не нашла применения, что связано с проблемой доставки генетического материала и невозможностью существующими методами добиться экспрессии трансдуцированного гена в клетках и тканях больного.

Совершенствование подходов к генной терапии продолжается.

Среди новых перспективных подходов к коррекционной генотерапии — метод **химеропластики**, основанный на генной конверсии в клетках, полученных от больного. При добавлении в культуру делящихся клеток различных фрагментов геномной ДНК-химеропластов можно добиться их гомологичной рекомбинации с нативной ДНК.

Разрабатывается также другой новый подход к коррекции генетического дефекта при моногенных заболеваниях, основанный на специфической *активации нормальных генов*, являющихся гомологами мутантных генов, путем введения химических стимуляторов.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение больных с наследственной патологией занимает существенное место в помощи больным с наследственной патологией и включает: удаление, коррекцию, трансплантацию. Хирургическое вмешательство нередко необходимо сразу после рождения ребенка и направлено на устранение патологий: стенозов и атрезий пищевода, удаление кишки, атрезии ануса и др.

Для изменения пути патологического превращения субстратов патологических реакций можно использовать хирургиче-

ское шунтирование. При гликогенозах I и III типов делают анастомоз между воротной и нижней полрой венами. Это позволяет части глюкозы после всасывания в кишечнике обходить печень и не откладываться в ней в виде гликогена. Аналогичный обходной путь предложен при семейной гиперхолестеринемии (тип IIa) — анастомоз между тощей и подвздошной кишками. Это приводит к снижению всасывания холестерина.

Реконструктивная хирургия широко применяется в лечении наследственных болезней: при незаращении верхней губы, врожденных пороках сердца, атрезии отделов ЖКТ, гипоспадии, для коррекции костно-мышечной системы и т. д.

Как метод лечения наследственных болезней хирургическое лечение все больше входит в практику.

Трансплантация органов. Аллотрансплантация — это передача нормальной генетической информации пациенту с нарушением обмена веществ. Такой подход предполагает пересадку клеток, тканей и органов, содержащих нормальную ДНК, для продукции активных ферментов или других продуктов гена у реципиента.

Широко применяются микрохирургия, пластическая и эндоскопическая хирургия.

Особенности ухода за больными с наследственной патологией

Пациенты, имеющие наследственную патологию, нуждаются в постоянном наблюдении медицинских работников. Хроническое прогрессирующее течение заболевания делает необходимым длительное пребывание в стационарах разного профиля, частые обращения в амбулаторные учреждения.

Уход за такими больными представляет собой сложную задачу. Часто приходится иметь дело не с одним человеком, а с целой семьей, так как даже физически здоровые родственники могут нуждаться в психологической поддержке, помощи, а иногда и в превентивном лечении.

Режим дня больного с наследственной патологией должен быть по возможности приближен к обычному для соответ-

ствующего возраста. Формированию моторных навыков помогают регулярные занятия лечебной физкультурой и массажем.

Питание больных должно быть сбалансировано по основным ингредиентам и соответствовать возрасту. Особого внимания заслуживает специальная диетотерапия при некоторых заболеваниях обмена веществ (фенилкетонурии, галактоземии, гиперхолестеринемии и т. д.). Необходима постоянная помощь родителям и семьям больных в организации питания. Кроме того, подобная диетотерапия должна сопровождаться регулярным контролем показателей массы и длины тела ребенка: на 1-м году жизни — ежемесячно, до 3-х лет — 1 раз в 3 месяца, до подросткового возраста — каждое полугодие.

Наследственные заболевания могут сопровождаться запорами, нарушением мочеиспускания.

Важнейшей частью ухода за пациентами с наследственной патологией является работа с их родственниками. Доброжелательное отношение к больному, разъяснение родителям сущности заболевания, освобождение их от чувства вины перед ребенком, создание положительной установки на лечение — все это снижает тревожность в семье и улучшает результаты реабилитационных мероприятий.

Контрольные вопросы и задания

1. Какая терапия наследственных болезней в настоящее время наиболее часто применяется?
2. Что в себя включает симптоматическое лечение?
3. Каковы подходы к патогенетическому виду лечения?
4. Какими путями осуществляется генная терапия?
5. Какое наследственное заболевание поддается коррекции специальными диетами?
6. В чем заключается хирургическая коррекция наследственной патологии?



Словарь генетических терминов

Аберрация хромосомная (или хромосомная аномалия) — обобщенное название любого из типов хромосомных мутаций: делеций, транслокаций, инверсий, дупликаций. Иногда обозначают и геномные мутации (анеуплоидии, трисомии и т. д.).

Аллель — одна из двух или более альтернативных форм гена, каждая из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов.

Аллельная гетерогенность — наличие в рамках единой нозологической формы различных вариантов заболевания, обусловленных различными мутантными аллелями одного гена.

Аллельные заболевания — фенотипически различные заболевания, обусловленные разными мутациями в одном и том же локусе (гене).

Альфа-фетопrotein (α-фетопrotein — АФП) — эмбриональный белок, обнаруживаемый в крови плода, новорожденного, беременной, а также в амниотической жидкости.

Амниоцентез — прокол амниотического мешка с целью получения амниотической жидкости.

Амплификация — увеличение числа копий определенного фрагмента ДНК.

Анеуплоидия — измененный набор хромосом, в котором одна или несколько хромосом из обычного набора или отсутствуют, или представлены дополнительными копиями.

Антимутагенез — процесс предотвращения закрепления (становления) мутации, т. е. возврат первично поврежденной хромосомы или гена в исходное состояние.

Антиципация — более раннее появление и более тяжелое течение заболевания в каждом последующем поколении.

Ассортативные браки — браки, при которых выбор брачного партнера по одному или нескольким признакам неслучаен.

Аутосома — любая неполовая хромосома. У человека имеется 22 пары аутосом.

Аутосомно-доминантное наследование — тип наследования, при котором одного мутантного аллеля, локализованного в аутосоме, достаточно, чтобы болезнь (или признак) могла быть выражена.

Аутосомно-рецессивное наследование — тип наследования признака или болезни, при котором мутантный аллель, локализованный в аутосоме, должен быть унаследован от обоих родителей.

Биопсия хориона — процедура, осуществляемая на 7–11-й неделе беременности, с целью получения клеток для пренатальной диагностики.

Блот-гибридизация по Саузерну — идентификация участка ДНК, содержащего искомую нуклеотидную последовательность, путем гибридизации разделенных гель-электрофорезом и фиксированных на твердом матриксе фрагментов ДНК с меченым комплементарным ДНК-зондом.

Вектор — материал, применяемый для переноса в клетку генетической информации. Наиболее часто применяют вирусы (ретровирусы, аденовирусы и др.). Возможно применение синтетических конструкций.

Вектор для клонирования — любая небольшая плаزمиды, фаги или ДНК-содержащий вирус животных, в которые может быть встроена чужеродная ДНК.

Врожденные болезни — болезни, имеющиеся при рождении.

Вставка — см. Инсерция.

Гамета — зрелая половая клетка.

Гаплоидный — содержащий одинарный набор хромосом.

Гаплотип — комбинация конкретных аллелей сцепленных локусов (генов) на одной хромосоме.

Гемизиготность — состояние организма, при котором какой-то ген представлен в одной хромосоме.

Ген — последовательность нуклеотидов в ДНК, которая обуславливает определенную функцию в организме или обеспечивает транскрипцию другого гена.

Ген-усилитель (энхансер) — короткий сегмент ДНК, который влияет на уровень экспрессии примыкающих к нему генов, увеличивая частоту инициации и транскрипции.

Генетическая ассоциация — достоверная взаимосвязь между заболеванием и определенным аллелем изучаемого гена.

Генетический маркер — полиморфный участок ДНК строго определенной локализации, разные аллели которого позволяют

дифференцировать различные по происхождению хромосомы и анализировать их сегрегацию в родословной.

Генетический риск — вероятность появления определенного наследственного заболевания.

Генная инженерия — совокупность приемов, методов и технологий получения рекомбинантных РНК и ДНК, выделения генов из организма (клеток), осуществления манипуляций с генами и введения их в другие организмы.

Генная терапия (генотерапия) — введение генетического материала (ДНК или РНК) в клетку, функцию которой (или функцию организма) изменяет данный ген.

Генодиагностика (ДНК-диагностика) — совокупность методов по выявлению мутаций, приводящих к наследственной патологии.

Генокопия — клинический синдром, манифестирующий под маской известного наследственного заболевания с установленной генетической природой, но обусловленный мутацией в другом гене (локусе).

Геном — полная последовательность ДНК организма; общая генетическая информация, содержащаяся в клетках организма, или генетический состав клетки. Термин «геном» иногда употребляется для обозначения гаплоидного набора хромосом.

Генотип: 1) набор генов индивида или вся генетическая информация организма; 2) конкретная пара аллелей, которые индивид имеет в данном участке генома.

Гетерозигота — клетка (или организм), содержащая два различных аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

Гетерозиготный организм — организм, имеющий две различные формы данного гена (разные аллели) в гомологичных хромосомах.

Гетероплазмия — наличие в клетках нормальных и мутантных молекул митохондриальной ДНК.

Гетерохроматин — бедная генами область хромосомы (иногда даже целая хромосома), имеющая плотную компактную структуру в интерфазе.

Гибридизация (ренатурация) — взаимодействие комплементарных цепей ДНК (или ДНК и РНК), приводящее к образованию двухцепочечной молекулы.

Гибридизация *in situ* — гибридизация между денатурированной ДНК клеток на предметном стекле и меченой радионуклидами или иммунофлюоресцентными соединениями одноцепочечной РНК или ДНК.

Голандрическое наследование — наследование, сцепленное с Y-хромосомой.

Гомозигота — клетка (или организм), содержащая два одинаковых аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

Гомозиготный организм — организм, имеющий две идентичные копии данного гена в гомологичных хромосомах.

Гомологичные хромосомы — хромосомы, одинаковые по набору составляющих их генов.

Гомоплазмия — наличие в клетках одного вида митохондриальной ДНК (нормальной или мутантной).

Группа сцепления — все гены, локализованные в одной хромосоме.

Дактилоскопия генная — выявление вариаций в числе и длине тандемных повторов ДНК.

Деления — тип хромосомной мутации, при которой утрачивается участок хромосомы; тип генной мутации, при которой выпадает участок молекулы ДНК.

Денатурация — переход молекулы ДНК из двухцепочечной формы в одноцепочечную вследствие разрыва водородных связей между комплементарными основаниями.

Диплоидный — содержащий двойной набор хромосом.

ДНК-полимераза — фермент, осуществляющий комплементарный синтез (репликацию) ДНК.

Домен — участок аминокислотной последовательности белка, связанный с определенной функцией.

Доминантный — признак или соответствующий аллель, проявляющийся у гетерозигот.

Дрейф генов — изменение частот генов в ряду поколений, обусловленное случайными событиями митоза, оплодотворения и размножения.

Дупликация — тип хромосомной мутации, при которой удвоен какой-либо участок хромосомы; тип генной мутации, при которой удвоен какой-либо участок ДНК.

Зонд генетический — короткий отрезок ДНК или РНК (16–30 п. н.) известной структуры или функции, меченый каким-либо радиоактивным или флюоресцентным соединением.

Иммунофлюоресцентные зонды — см. Зонд генетический.

Импринтинг геномный (генный или хромосомный) — механизм, с помощью которого различается активность гомологичных генов

(или участков хромосом) у индивида в зависимости от хромосомы, унаследованной от матери или отца.

Инбредные браки — браки между кровными родственниками II и других степеней родства.

Инверсия — тип хромосомной мутации, при которой последовательность генов в участке хромосом изменена на обратную; тип генной мутации, при которой в определенном участке ДНК последовательность оснований изменена на обратную.

Инсерция (или вставка) — тип генной мутации, при которой имеется вставка отрезка ДНК в структуру гена.

Интрон — сегмент ДНК в гене, не содержащий информацию о структуре белкового продукта гена.

Информативная семья — семья с наследственным заболеванием, в которой имеется достаточное число больных и здоровых родственников из разных поколений (информативные мейозы), что позволяет оценивать расхождение признаков в изучаемой родословной при анализе генетического сцепления.

Кариотип — хромосомный набор клетки или организма.

Картирование — определение локализации гена на хромосоме:

- генетическое — определение расположения изучаемого гена по отношению к другим генам в определенной хромосомной области;
- физическое — установление точной последовательности сайтов (см.) и физического расстояния между ними (исчисляемого в парах оснований) в изучаемой хромосомной области.

Клон — генетически однородное потомство одной клетки.

Клонирование гена — получение необходимого числа (миллионов) идентичных копий определенного участка ДНК с использованием для этих целей микроорганизмов.

Кодоминантные аллели — аллели, каждый из которых проявляется в гетерозиготе (например, группа крови по системе АВ0).

Кодон — элементарная единица генетического кода, состоящая из трех рядом находящихся оснований, обеспечивающих включение одного аминокислотного остатка в полипептидную цепь, либо сигнал начала или завершения транскрипции.

Компаунд-гетерозиготность — состояние организма, при котором один и тот же локус на гомологичных хромосомах представлен разными мутантными аллелями.

Комплементарная ДНК (кДНК) — последовательность ДНК, полученная с помощью обратной транскриптазы с информационной РНК.

Комплементарность — способность нуклеотидов образовывать пары по правилу А-Т, С-Г в результате формирования водородных связей между ними в двухцепочечной молекуле ДНК или в гибридной молекуле ДНК / РНК.

Кордоцентез — процедура взятия крови из пупочной вены плода.

Коэффициент инбридинга — вероятность того, что у одного индивида два аллеля в данном локусе происходят от одного предка.

Кроссинговер — обмен участками между гомологичными (не сестринскими!) хроматидами в процессе мейоза.

Лайонизация — случайная инактивация одной из двух Х-хромосом в женской соматической клетке, благодаря которой обеспечивается сбалансированность генетического материала у индивидов мужского и женского пола.

Леталь — мутация, вызывающая гибель клетки или особи до достижения репродуктивного возраста. Генетическая леталь — индивид, не способный к размножению.

Лизосомные болезни — группа наследственных болезней с унаследованной недостаточной продукцией лизосомных ферментов.

Липосомы — сферические частицы, искусственно получаемые на основе бимолекулярного слоя липидов.

Локус — область локализации определенного генетического элемента на хромосоме.

Локусная гетерогенность — наличие в рамках единой нозологической формы различных генетических вариантов заболевания, вызываемых мутациями самостоятельных генов в разных хромосомных локусах.

Маркер — аллель (или признак), наследование которого прослеживается в потомстве.

Мейоз — два последовательных (1-е и 2-е) деления ядра зародышевой (половой) клетки при одном цикле репликации, в результате чего образуются гаплоидные клетки.

Миссенс-мутации — см. Мутация.

Митохондриальное наследование — наследование признаков, передаваемых через ДНК митохондрий.

Множественные аллели — наличие в популяции (или у вида) более двух аллелей одного и того же локуса.

Мозаик — индивид, у которого есть клетки с различными хромосомными наборами.

Мозаицизм — наличие у индивида клеток с двумя и более вариантами хромосомных наборов или генных мутаций.

Моносомия — состояние клетки, при котором какая-либо хромосома представлена в единственном числе, а не парой гомологичных хромосом.

Морфогенетические варианты врожденные (микроаномалии развития, признаки или стигмы дисэмбриогенеза) — отклонения в развитии, выходящие за пределы нормальных вариаций, но не нарушающие функции органа.

Мультифакториальные болезни — болезни, которые развиваются в результате взаимодействия определенных комбинаций аллелей разных локусов и специфических воздействий факторов окружающей среды.

Мутант — организм, несущий мутантный аллель.

Мутация — изменение в наследственных структурах (ДНК, ген, хромосома, геном):

- генная — изменение последовательности нуклеотидов в определенном участке молекулы ДНК;
- геномная — изменение числа хромосом (кратное гаплоидному — полиплоидия, некрратное — анеуплоидия);
- динамическая — мутация по типу экспансии tandemных три-нуклеотидных повторов;
- мажорная — встречающаяся с высокой частотой в определенной популяции;
- миссенс — замена нуклеотида, сопровождающаяся изменением аминокислотного шифра кодона и ведущая к замене аминокислоты в составе белка;
- нейтральная (молчащая) — не сопровождающаяся изменением фенотипа;
- нонсенс — замена нуклеотида, приводящая к замещению информационно значимого кодона на стоп-кодон и сопровождающаяся преждевременным обрывом трансляции;
- нулевая — приводящая к отсутствию синтеза сколько-нибудь функционально значимого продукта;
- регуляторная — затрагивающая регуляторные последовательности гена и нарушающая его экспрессию;
- со сдвигом рамки — приводящая к нарушению нормального отсчета кодирующих триплетов (делеции или вставки участков молекулы ДНК, размеры которых некрратны трем основаниям);
- сплайсинговая — затрагивающая сайт сплайсинга и приводящая к неправильному вырезанию интрона либо к удалению из молекулы РНК информационно значимой экзонной последовательности;

- структурная — приводящая к протяженному (мультинуклеотидному) дефекту гена;
- точковая (точечная) — затрагивающая один нуклеотид либо 1–2 соседних нуклеотида;
- хромосомная — любое нарушение структуры хромосом (делеция, дупликация, инверсия, транслокация).

Наследственная болезнь — болезнь, для которой этиологическим фактором является генная, хромосомная или геномная мутация.

Наследуемость — часть общей фенотипической изменчивости, обусловленной генетическими факторами.

Неравновесное сцепление — неслучайное распределение частот аллелей генетических маркеров в исследуемой группе лиц по сравнению с общей популяцией.

Нонсенс-мутации — см. Мутация.

Норма реакции — границы выраженности фенотипов при одном и том же генотипе в различных условиях среды.

Носитель — индивид, имеющий одну копию гена, который обуславливает рецессивную болезнь, и одну копию нормального аллеля.

Обратная транскриптаза — фермент, осуществляющий перевод молекулы мРНК в молекулу кДНК (обратная транскрипция).

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) — варианты последовательностей ДНК у разных людей с вовлечением одной пары оснований, встречающиеся в популяции с частотой более 1%.

Олигозонд — короткий участок ДНК (16–30 п. н.), гибридизация с которым выявляет замену отдельных пар оснований.

Олигонуклеотид — короткая однонитевая молекула ДНК и РНК (16–30 п. н.).

Онкоген — ген, принимающий участие в позитивном контроле клеточного цикла; повышение экспрессии онкогенов играет важную роль в развитии опухолей.

Панмиксия — случайный подбор лиц, вступающих в брак, в пределах всей популяции.

Пенетрантность — частота проявления фенотипа (признака или болезни), детерминируемого доминантным аллелем или рецессивным аллелем, но в гомозиготном состоянии.

Пероксисомные болезни — наследственные болезни обмена веществ, обусловленные нарушением биогенеза или функции пероксисом.

Плейотропность — влияние одного гена на развитие двух или более фенотипических признаков.

Полигенные признаки — признаки, обусловленные многими генами, каждый из которых оказывает лишь небольшое влияние на степень экспрессии данного признака.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод циклического синтеза *in vitro* огромного числа копий строго определенного участка ДНК длиной от десятков до нескольких тысяч пар оснований:

- количественная — реакция, по результатам которой оценивается количественный выход продуктов амплификации с помощью соответствующих сканирующих устройств;
- мультиплексная (мультипраймерная) — одновременная амплификация в одной реакции нескольких участков исследуемого гена;
- обратнотранскриптазная — реакция, в которой матрицей служат молекулы кДНК.

Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) — участки ДНК разной длины после обработки ДНК определенной рестриктазой.

Полиплоид — клетка (ткань или организм), имеющая 3 или более хромосомных набора.

Половые хромосомы — хромосомы, определяющие пол индивида (у человека X- и Y-хромосомы).

Потеря гетерозиготности — возникновение мутации или делеции в соматической клетке в том локусе гомологичной хромосомы, по которому организм гетерозиготен.

Праймер — олигонуклеотид, выполняющий роль «затравки» и иницирующий синтез полинуклеотидной цепи на ДНК или РНК-матрице.

Предрасположенность генетическая — комбинация аллелей разных локусов, предрасполагающих к более раннему возникновению заболеваний под влиянием факторов окружающей среды и более тяжелому их течению.

Пренатальная диагностика — диагностика наследственных болезней или других нарушений в период внутриутробного развития.

Пробанд — лицо, с которого начинается сбор родословной.

Прогностическое (предсказательное) ДНК-тестирование — проведение ДНК-анализа у клинически здорового человека с целью установить его генетический статус, который может привести к развитию наследственной болезни или болезни с наследственной предрасположенностью.

Промотор — регуляторный участок гена, с которым связывается РНК-полимераза перед началом транскрипции.

Просеивание — см. Скрининг.

Протеом — полный набор белков, кодируемых геномом.

Процессинг РНК (созревание РНК) — процесс превращения первичного РНК-транскрипта в молекулу зрелой мРНК путем удаления интронов и полиаденилирования.

Псевдоген — участок ДНК, очень сходный по последовательности оснований с известным геном, но не выполняющий такую функцию либо из-за потери сигнализации трансляции (промоторной последовательности), либо несущий мутацию, которая предотвращает трансляцию.

Рекомбинантная ДНК — молекула ДНК, «собранная» в пробирке при использовании сегментов ДНК из двух различных источников.

Ренатурация — см. Гибридизация.

Репарация — исправление повреждений в молекуле ДНК и восстановление ее нативной первичной структуры.

Рестриктаза (рестрикционная эндонуклеаза) — фермент бактериального происхождения, распознающий специфическую нуклеотидную последовательность длиной от 4 до 10 пар оснований и разрезающий двуцепную молекулу ДНК в этом месте.

Рестрикционный анализ — метод анализа ДНК с использованием рестрикционных эндонуклеаз.

Рецессивность — свойство (признак) соответствующего аллеля проявляться только в гомозиготном состоянии.

РНК-полимераза — фермент, осуществляющий синтез РНК на ДНК-матрице.

Родословная — схема, показывающая родство между членами одной семьи в ряду поколений.

Сайт — определенное место (позиция) в молекуле ДНК:

- рестрикции — специфическая нуклеотидная последовательность длиной 4–10 п. н., распознаваемая рестриктазой;
- сплайсинга — специфическая нуклеотидная последовательность на границе между экзоном и интроном, играющая сигнальную роль для правильного протекания сплайсинга.

Сантиморганида (сМ) — единица генетического расстояния между локусами; 1 сМ соответствует частоте рекомбинационных событий между локусами в 1% случаев (эквивалентна в среднем примерно 1 млн пар оснований).

Словарь генетических терминов

Аберрация хромосомная (или хромосомная аномалия) — обобщенное название любого из типов хромосомных мутаций: делеций, транслокаций, инверсий, дупликаций. Иногда обозначают и геномные мутации (анеуплоидии, трисомии и т. д.).

Аллель — одна из двух или более альтернативных форм гена, каждая из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов.

Аллельная гетерогенность — наличие в рамках единой нозологической формы различных вариантов заболевания, обусловленных различными мутантными аллелями одного гена.

Аллельные заболевания — фенотипически различные заболевания, обусловленные разными мутациями в одном и том же локусе (гене).

Альфа-фетопrotein (α-фетопrotein — АФП) — эмбриональный белок, обнаруживаемый в крови плода, новорожденного, беременной, а также в амниотической жидкости.

Амниоцентез — прокол амниотического мешка с целью получения амниотической жидкости.

Амплификация — увеличение числа копий определенного фрагмента ДНК.

Анеуплоидия — измененный набор хромосом, в котором одна или несколько хромосом из обычного набора или отсутствуют, или представлены дополнительными копиями.

Антимутагенез — процесс предотвращения закрепления (становления) мутации, т. е. возврат первично поврежденной хромосомы или гена в исходное состояние.

Антиципация — более раннее появление и более тяжелое течение заболевания в каждом последующем поколении.

Ассортативные браки — браки, при которых выбор брачного партнера по одному или нескольким признакам неслучаен.

Аутосома — любая неполовая хромосома. У человека имеется 22 пары аутосом.

Секвенирование — определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК или последовательности аминокислот в молекуле белка.

Семейные болезни — болезни, наблюдающиеся у нескольких членов семьи в одном или нескольких поколениях.

Сибсы — братья и сестры.

Скрининг (просеивание) — обследование больших групп людей на какие-либо состояния (болезни или носительство) с целью активной профилактики болезней; выявление не диагностированной ранее болезни с помощью простых методов, дающих быстрый ответ.

Сплайсинг — процесс удаления интронов и объединения экзонов в зрелую мРНК.

Стоп-кодон — нуклеотидный триплет, являющийся сигналом окончания трансляции.

Сцепление генов — совместная передача генов (признаков).

Тандемные повторы — множественные и расположенные друг за другом копии определенной последовательности ДНК, число которых варьирует у разных индивидов (варьирующее число тандемных повторов — англ. VNTR):

— динуклеотидные — из 2 нуклеотидов (обычно CA); используются в качестве генетических маркеров;

— тринуклеотидные — из 3 нуклеотидов; увеличение их числа (экспансия) приводит к наследственным болезням нервной системы (динамические мутации).

Тельца Барра — половой хроматин.

Терапия генная — лечение болезней, заключающееся в переносе в геном клетки определенных генов.

Трансген — ген, переносимый в клетку при генной терапии; включают в состав вектора.

Трансгенные организмы — животные, растения, микроорганизмы, вирусы, генетическая программа которых изменена с помощью методов генной инженерии.

Трансгенез — процедура (или процесс) передачи дополнительной чужеродной генетической информации в организм, клетку.

Трансдукция — введение в клетку гена и, как следствие, изменение ее генома.

Транскрипция — считывание наследственной информации при экспрессии гена.

Транслокация — хромосомная мутация с изменением положения сегмента хромосомы.

Трансляция — передача наследственной информации; синтез белковой молекулы или перевод последовательности оснований мРНК в последовательность аминокислот в полипептидной цепи.

Трисомия — добавочная хромосома в кариотипе диплоидного организма; вид полисомии, при котором имеются 3 гомологичные хромосомы (индивид с трисомией называется трисомиком).

Фактор транскрипции — белок, связывающийся с регуляторной областью гена и регулирующий его экспрессию.

Фармакогенетика — раздел медицинской генетики, изучающий наследственность в реакциях организма на лекарства.

Фармакогеномика — создание новых типов лекарств на основе геномной информации; предсказание возможных ответов организма на лекарства на основе анализа генома.

Фенокопия — клинический синдром, сходный по проявлениям с наследственным заболеванием, но имеющий негенетическую природу.

Фенотип — признаки, проявляющиеся в результате действия генов в определенных условиях среды.

Фетоскопия — процедура, позволяющая визуально обследовать плод в матке при помощи волоконно-оптической техники.

Фетотерапия (плодная терапия, пренатальная терапия) — лечение плода до рождения.

Хромосомная мутация (абберация) — изменение в структуре хромосомы.

Хромосомный набор — совокупность хромосом в ядре гаметы, зиготы или соматической клетки.

X-сцепленное наследование — тип наследования признаков, гены которых локализованы в X-хромосоме.

Экзон — отдельный фрагмент прерывистого гена, сохраняющийся в зрелой РНК.

Экспансия тринуклеотидных повторов — патологическое увеличение числа копий внутригенных tandemных последовательностей, состоящих из 3 нуклеотидов; этот тип мутаций называют также динамическими мутациями.

Экспрессивность — степень фенотипической выраженности (проявления) генетически детерминируемого признака.

Экспрессируемая короткая последовательность (англ. *expressed sequence tag* — *EST*) — короткая последовательность (100–500 п. н.)

обычно из одного конца клонированной ДНК; используется для идентификации генов, альтернативного сплайсинга и распределения транскриптов в тканях.

Экспрессия гена — активизация транскрипции гена, в процессе которой на смысловой нити ДНК синтезируется мРНК.

Электропорация — процедура переноса чужеродной ДНК в клетки.

Эуплоидия — наличие у индивида полных наборов хромосом.

Эухроматин — богатые генами участки хромосом.

Эффект основателя — высокая частота идентичных локусов как результат наследования от единого предка.

Эффект положения (гена) — изменение экспрессии гена при его переносе из нормального хромосомного окружения в новое (например, в область гетерохроматина).

Баранов В.С. Геном человека и гены «предрасположенности»: Введение в предиктивную медицину / В.С. Баранов [и др.]. — СПб.: Интермедика, 2000.

Бочков Н.П. Клиническая генетика. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР—МЭД, 2004.

Гинггер Е.К. Медицинская генетика. — М.: Медицина, 2003.

Генетика / под ред. В.И. Иванова. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2007.

Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. — СПб.: Интермедика, 1999.

Грин Н. Биология / Н. Грин, У. Стаут, Д. Тейлор. — М.: Мир, 1996.

Жученко Л.А. Профилактика врожденных пороков развития у плода и новорожденного / под. ред. В.И. Краснопольского. — М., 2001.

Капринов И.М. Эпидемиология, клинико-генетические особенности, лечение и реабилитация больных муковисцидозом // Росс. вест. перинат. и пед. — 1997. — Т. 42. — № 2. — С. 16–23.

Козлова С.И. Периконцепционная профилактика врожденной патологии // Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней: сб. материалов, 1997. — С. 59–63.

Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития. — М.: Изд-во МГУ, 2002.

Кулешов Н.П., Мutowин Г.Р. Наследственные и врожденные болезни: вклад в заболеваемость и инвалидизацию, подходы к профилактике // Альманах «Исцеление». Вып. 5. — М.: Тривола, 2001.

Медицинская генетика / под ред. Н.П. Бочкова. — М.: Academia, 2008.

Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики. — М.: Высшая школа, 2001.

Неретина А.Ф., Пашков А.Н., Иванникова Н.В., Эсаулова И.В., Пономарев И.Е. Синдром Дауна. Проблемы и пути их решения // Альманах «Исцеление». Вып. 5. — М.: Тривола, 2001.

Орехова В.А. Медицинская генетика / В.А. Орехова, Т.А. Лашковская, М.М. Шейбах. — Минск: Высшая школа, 1997.

Основы медицинской и клинической генетики / А.Ю. Савченко [и др.]. — Ростов н/Д : Феникс; Омск: ОмГМА, 2008.

Селиванова Е.Л. Врожденные и наследственные заболевания нервной системы у детей (систематизация, диагностика, реабилитация) / Е.Л. Селиванова [и др.]. — М.: ИРИК «Тривола», 1998.

Шевченко В.А. Генетика человека / В.А. Шевченко, Н.А. Топорина, Н.С. Стволинская. — М.: Владос, 2004.

Оглавление

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ	5
ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА	11
ГЛАВА 2. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ	16
2.1. Цитологические основы наследственности. Передача генетического материала	16
2.2. Строение и функции эукариотической клетки	18
2.3. Основные типы деления эукариотической клетки	24
Клеточный цикл	24
2.4. Строение и функции метафазных хромосом человека	27
2.5. Кариотип человека	30
2.6. Генетические механизмы преемственности наследственных свойств	34
Митоз	34
Мейоз. Биологическое значение мейоза	38
2.7. Развитие сперматозоидов и яйцеклеток у человека	44
ГЛАВА 3. БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ	49
3.1. Химическое строение и генетическая роль нуклеиновых кислот	49
3.2. Генетическое определение первичной структуры белков	58
3.3. Функции нуклеиновых кислот	61
3.4. Сохранение информации от поколения к поколению	62
3.5. Гены и их структура	65
3.6. Реализация генетической информации	71
3.7. Генетический код и его свойства	76
ГЛАВА 4. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ. ГЕНЫ В СЕМЬЯХ	81
4.1. Законы наследования признаков у человека	81
Законы независимого наследования	82
4.2. Взаимодействие генов	92
Взаимодействие аллельных генов	92
Взаимодействие неаллельных генов	94

Плейотропное действие генов	96
Пенетрантность и экспрессивность	98
4.3. Хромосомная теория наследственности	99
Типы наследования менделирующих признаков	
у человека	101
Y-сцепленное, или голандрическое, наследование	111
Неменделевское наследование	111
Генотип и фенотип	113
4.4. Множественные аллели. Наследование групп крови	113
4.5. Хромосомные карты человека	117
Понятие о полигенном наследовании	121
ГЛАВА 5. ГЕНЫ В ПОПУЛЯЦИЯХ	123
5.1. Понятие о популяции	123
5.2. Частоты аллелей и частоты генотипов	125
5.3. Закон Харди–Вайнберга. Частоты генов в поколении	
потомков	128
Закон Харди–Вайнберга для доминантных генов	129
5.4. Процессы, нарушающие равновесие частот генов	
в популяциях человека	131
5.5. Естественный отбор. Приспособленность генотипов и виды	
отбора	132
Мутационный процесс	133
Миграции населения	135
Дрейф генов	135
Близкородственные браки	137
Генетический полиморфизм популяций как основа	
наследственной предрасположенности	139
ГЛАВА 6. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И ИЗМЕНЧИВОСТИ	
ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ	143
6.1. Клинико-генеалогический метод изучения наследственности	
человека	143
Составление родословной	144
Гены в семьях. Критерии типов наследования	148
6.2. Близнецовый метод	156
ГЛАВА 7. ВИДЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ И ВИДЫ МУТАЦИЙ У ЧЕЛОВЕКА.	
ФАКТОРЫ МУТАГЕНЕЗА	161
7.1. Типы изменчивости	163
7.2. Наследственная изменчивость	165
Причины и сущность мутационной изменчивости	165
7.3. Экзогенные и эндогенные мутагены	169
7.4. Типы мутаций	170
7.5. Динамика генетического груза у человека	174
7.6. Факторы мутагенеза	176

318 | ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА С ОСНОВАМИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

ГЛАВА 8. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ	180
8.1. Наследственные болезни и их классификация	180
8.2. Хромосомные болезни. Количественные и структурные аномалии хромосом	183
Количественные и структурные аномалии аутосом	190
Клинико-цитогенетические характеристики наиболее распространенных хромосомных болезней	191
Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом	200
8.3. Заболевания, обусловленные структурными аномалиями хромосом	206
8.4. Генные болезни	209
Причины генных заболеваний	209
Аутосомно-доминантные заболевания	213
Аутосомно-рецессивные заболевания	217
Х-сцепленные заболевания	226
8.5. Болезни с наследственной предрасположенностью (БНП)	229
Роль генотипа и среды в проявлении признаков широко распространенных заболеваний	229
Клинико-генеалогические доказательства наследственной предрасположенности болезней	232
Особенности болезней с наследственной предрасположенностью	235
Моногенные и полигенные формы наследственной предрасположенности	237
Изолированные и множественные пороки развития	241
Особенности наследования прерывистых мультифакториальных заболеваний	246
ГЛАВА 9. ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ	249
9.1. Принципы клинической диагностики наследственных болезней ...	249
9.2. Дерматоглифический метод	253
9.3. Популяционно-статистический метод. Закон Харди-Вайнберга	255
9.4. Иммуногенетический метод	255
9.5. Лабораторные методы диагностики наследственных болезней	257
Цитогенетические методы	258
Молекулярно-цитогенетический метод	263
Биохимические методы	265
Молекулярно-генетические методы	267