

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА С ОСНОВАМИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

УЧЕБНИК ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ УЧИЛИЩ И КОЛЛЕДЖЕЙ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

УДК 615(050)

ББК 62.89

Г34

Г34 **Генетика человека с основами медицинской генетики** : учебник / Е. К. Хандогина, И. Д. Терехова, С. С. Жилина, М. Е. Майорова, В. В. Шахтарин. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 192 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-2485-8

В учебнике, наряду с классическими положениями, обсуждаются актуальные вопросы современной медицинской генетики.

Авторами обобщен большой опыт преподавания генетики человека с основами медицинской генетики в средних специальных учебных заведениях, учтены методические особенности представления материала на разных уровнях профессиональной подготовки.

Учебник предназначен студентам учреждений среднего профессионального образования, обучающимся по специальностям «Лечебное дело», «Акушерское дело», «Сестринское дело», «Фармация» по дисциплине «Генетика человека с основами медицинской генетики».

УДК 615(050)

ББК 62.89

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2013

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2013

ISBN 978-5-9704-2485-8

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Список сокращений.....	6
Введение.....	8
Часть 1. Общие вопросы	19
Тема 1. Носители наследственной информации. Основные генетические процессы в клетках.....	21
Тема 2. Закономерности наследования. Взаимодействие генов	34
Тема 3. Наследственность и изменчивость	45
Тема 4. Мутации и мутагенные факторы	56
Тема 5. Наследственность и среда	68
Часть 2. Наследственные болезни человека	77
Тема 1. Принципы классификации наследственных болезней.....	79
Тема 2. Хромосомные болезни.....	84
Тема 3. Генные болезни	93
Тема 4. Мультифакториальные болезни	104
Тема 5. Другие формы генетической патологии.....	109
Тема 6. Понятие о тератологии. Врожденные пороки и малые аномалии развития	122
Тема 7. Наследственные заболевания отдельных органов и систем.....	131
Часть 3. Медико-генетическое консультирование.....	143
Тема 1. Основные методы изучения наследственности человека. Клинико- генеалогический метод	145

Приложение	163
Лабораторные методы диагностики наследственных болезней	165
Глоссарий.....	184
Литература	191

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебный курс «Генетика человека с основами медицинской генетики» разработан в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта (ФГОС) к содержанию и уровню подготовки выпускника по специальностям «лечебное дело», «сестринское дело», «акушерское дело».

Предусмотренные данным стандартом вопросы в учебнике распределены по разделам следующим образом: во введении отражена краткая историческая справка о развитии генетики как науки и проблемы, стоящие перед медицинской генетикой, затем рассмотрены общие вопросы основных генетических процессов в клетке, закономерности наследования признаков. Большая часть материала посвящена наследственным болезням человека, принципам их классификации, а также вопросам диагностики и профилактики наследственных болезней. В приложении приведено подробное описание современных лабораторных методов; особое внимание уделено современным молекулярным методам диагностики. Авторам представляется наиболее важным формирование у студентов биологического мышления, понимания неоднозначности происходящих процессов. Обсуждены также вопросы евгеники, программа «Геном человека», перспективы медицинской генетики.

Каждую тему завершают контрольные вопросы, которые помогают усвоению и закреплению пройденного материала. Учебник дополнен таблицами и рисунками, большая часть фотографий, приведенных во второй части, публикуется впервые. В конце имеется словарь основных биологических и генетических терминов.

Учебник предназначен студентам средних специальных медицинских училищ и колледжей.

Авторы надеются, что учебник поможет в значительной мере восполнить пробел в знаниях студентов о современной генетике человека.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

APS	— аденозинфосфосульфат
cDNA	— комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
CEP	— <i>Chromosome Enumerator Probe</i>
DGGE	— денатурирующий градиентный гель электрофореза
DGGE	— <i>Denaturation Gradient Gel Electrophoresis</i>
FISH	— <i>fluorescence in situ hybridization</i>
HA	— гетеродуплексный анализ
LSI	— <i>Locus Specific Identifier</i>
PCR	— <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i>
prion	— <i>proteinacious infectious particle</i>
PrP	— прионный белок
SNP	— <i>single nucleotide polymorphism</i>
SubTel	— <i>Subtelomere specific</i>
WCP	— <i>Whole-Chromosome-Painting</i>
A	— аденин
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФП	— α -фетопроtein
ВПР	— врожденные пороки развития
Г	— гуанин
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЦП	— детский церебральный паралич
мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
мтДНК	— митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота
ОТ-ПЦР	— полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ПДРФ	— полиморфизм длины рестрикционных фрагментов
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНК	— рибонуклеиновая кислота
Т	— тимин
У	— урацил
УЗИ	— ультразвуковое исследование

Ц	— цитозин
ЦНС	— центральная нервная система
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
эПЦР	— эмульсионная полимеразная цепная реакция

ВВЕДЕНИЕ

ИСТОРИЯ, ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Датой рождения генетики считается 1865 г., когда австрийский монах Грегор Мендель опубликовал результаты своих знаменитых опытов. В то время они оказались практически не замеченными современниками, увлеченными идеями Дарвина, и забыты более чем на 30 лет. И только в начале XX в. почти одновременно несколько исследователей (Де Фриз в Голландии, Корренс в Германии, Чермак в Англии) обнаружили его работы, перепроверили на собственном материале, и с того времени появился термин «менделизм», используемый для законов наследственности.

На самом деле, история генетики насчитывает столько же лет, сколько и история человечества. Явление наследственности всегда занимало прочное место в нашем сознании. «Яблоко от яблони недалеко падает», «На рябинке не растут апельсинки» — известные всем поговорки. Наследование тех или иных признаков занимало людей еще с ранних времен, когда выводили породы домашних животных, проводили селекцию растений — люди старались закрепить в потомстве лучшие качества.

Не подозревая о существовании законов наследственности, будущие супруги (или их родители) старались ответственно подходить к выбору спутника жизни. Если в роду повторялись одни и те же заболевания — опасались, что их проявления можно ожидать и у потомства. Отсюда и настороженное отношение к людям «без роду без племени». Не одобрялись браки между близкими родственниками: невесту, как правило, старались сватать в далеких селениях; в русском языке слово «невеста» происходит от «невесть откуда».

Еще Гиппократ полагал, что каждая часть тела производит семя. Из здорового семени образуются здоровые органы. Позже эти предположения были сформулированы в теорию пангенезиса. Аналогичных взглядов придерживался Ч. Дарвин. Он считал, что каждая ткань или орган родительского организма выделяет специальные факторы. Эти факторы (пангены) включаются в яйцеклетку или сперматозоид и обеспечивают передачу потомкам того органа, от которого они произошли.

Позже Август Вейсман сформулировал теорию непрерывности зародышевой плазмы. Согласно этой теории, уже при первых делениях оплодотворенной яйцеклетки будущие зародышевые клетки обособляются от соматических. Зародышевые клетки нового организма происходят из зародышевых клеток родителей. Из этой теории становится понятно, почему приобретенные признаки не наследуются: для того чтобы изменения передавались потомству, они должны быть закреплены в зародышевых клетках.

К сожалению, наследуются не только цвет глаз или группа крови, но и заболевания, что обусловило развитие медицинской генетики. Это наука, которая изучает генетические причины и механизмы развития наследственной патологии человека и роль генетических факторов в развитии негенетической патологии, разрабатывает способы их профилактики и лечения. Медицинская генетика, клиническая генетика — очень близкие понятия, практически синонимы. Вместе с тем имеются некоторые различия в подходах. Так, клиническая генетика использует синдромологический подход и не использует популяционный метод, а медицинская генетика — наоборот.

Для конца XIX — начала XX в. характерен огромный интерес к генетике со стороны общества. В особый раздел выделяют евгенику (от греч. «*eu*» — хороший, «*genos*» — род) — науку о совершенствовании человека. Евгеника зародилась как социальное течение, а ее родоначальником считают британского ученого Фрэнсиса Гальтона. Проанализировав родословные выдающихся деятелей культуры, науки, искусства, Гальтон пришел к выводу о том, что способности человека наследуются и проявляются при определенных условиях жизни. Британия была крупнейшей колониальной державой, и общение с выходцами из так называемых третьих стран мира было весьма активным, поэтому идея защиты генофонда элиты (в первую очередь от смешанных браков) представлялась весьма актуальной.

Идеи евгеники стали популярны во многих государствах. В 1912 г. состоялся 1-й Международный евгенический конгресс, в 1920 г. — второй конгресс. Умеренные сторонники евгеники рассматривали вопросы улучшения здоровья, однако радикальные евгенисты призывали к изменению генофонда. С точки зрения позитивной евгеники следовало поощрять браки между представителями элиты. Негативная же евгеника привела к тому, что в некоторых американских штатах, скандинавских странах были приняты законы о принудительной стерилизации, причем не только больных, но и преступников.

В нашей стране в 1920-е годы идеи евгеники были очень популярны. Существовало евгеническое общество, которым руководил Н.К. Кольцов, а курировал работу нарком просвещения А.В. Луначарский. Для улучшения породы людей всерьез рассматривали возможность снабжения желающих спермой вождей революции (по слухам, существует тайный банк спермы нобелевских лауреатов).

Евгеника была довольно скоро скомпрометирована. Немалую роль в этом сыграла фашистская Германия. В фильме «Обыкновенный фашизм» показан эпизод, в котором немецкие солдаты, отправляясь в отпуск, получали люльку: они должны были зачать «детей фюрера». С другой стороны, в концлагерях в газовых печах погибали миллионы «неполноценных».

1920–1930-е гг. отмечены значительными успехами в развитии генетики. Была сформулирована хромосомная теория наследственности, установлены законы популяционной генетики, показано мутагенное действие рентгеновских лучей. В это время в СССР функционировали крупнейшие в мире генетические школы, были открыты кафедры генетики и генетические лаборатории в нескольких институтах. Развитие медицинской генетики в СССР в эти годы связано с именем С.Н. Давиденкова. Его работы, посвященные генетической гетерогенности наследственных болезней и причинам их клинического полиморфизма, остались фундаментальными для всей клинической генетики.

В начале 1930-х годы в Москве был организован Медико-биологический институт, позднее переименованный в Медико-генетический институт, ставший одним из мировых центров медико-генетических исследований. В нем интенсивно изучались болезни, характеризующиеся наследственным предрасположением, велись исследования по цитогенетике, разрабатывался близнецовый метод. Основной задачей, поставленной перед коллективом института, было изучение взаимодействия наследственности и окружающей среды в развитии болезней.

В эти же годы сформулировано понятие «генетический груз». Оно было введено еще Меллером, изучавшим мутации у дрозофил, возникающие под действием рентгеновских лучей. Множество хронических болезней человека есть проявление генетического груза.

А потом для генетики в нашей стране настали черные времена — торжество лысенковщины. Окончательный удар был нанесен в 1948 г., когда на печально известной сессии ВАСХНИЛ генетика

была объявлена лженаукой. Один из самых ярких сторонников Т.Д. Лысенко, С.В. Кафтанов, с трибуны обличал медицинскую генетику; по его словам, эти псевдоученые собираются бороться с наследственными болезнями, но о каких таких наследственных болезнях может идти речь в передовом обществе, у строителей коммунизма?! Только фашиствующие шарлатаны могут проповедовать такие идеи!

Все это происходило на фоне впечатляющих мировых достижений. И только в середине 1960-х гг. началось возрождение генетики, а в 1969 г. в Москве открылся Институт медицинской генетики.

Историческое развитие противоречиво. Интересно, что в журнале «Успехи современной биологии» за 1944 г., где напечатана знаменитая статья Вернадского о ноосфере, опубликована и переведенная с английского языка статья под названием «Химия хромосом и действие генов». Уже тогда было известно, что молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) состоит из нескольких относительно простых химических единиц. Однако никто не был уверен в том, как именно выстраиваются эти химические единицы.

Немногим более полувека назад, 28 февраля 1953 г., Фрэнсис Крик вошел в паб «Eagle» в Кембридже и объявил о том, за что позднее получил Нобелевскую премию. «Мы раскрыли секрет жизни», — позднее приводил слова Крика его сподвижник Джеймс Уотсон, тоже Нобелевский лауреат.

Практические доказательства существования двойных спиралей были получены позже. Исследователи из *King College* в Лондоне в течение нескольких лет проводили эксперименты с использованием относительно новой на тот момент техники рентгеновской кристаллографии. Одна из исследователей — Розалин Франклин — получила знаменитое ныне изображение рентгеновской дифракционной картины кристаллической структуры ДНК. Руководитель Франклин Морис Уилкинс разрешил Уотсону ознакомиться с этим изображением во время визита последнего в Лондон. Уотсон и Крик уже представляли, как должна выглядеть фотография ДНК, если их модель верна. И когда Уотсон увидел полученное Франклин изображение, он понял, что они с Криком не ошиблись.

В апреле 1953 г. Уотсон и Крик опубликовали в журнале «*Nature*» небольшую статью. Официально статьи такого формата считают даже не полноценными научными публикациями, а лишь письмами в редакцию. Однако именно с этого письма и началась новая эра в

истории генетики. Предложенная форма молекулы ДНК — двойная спираль — стала символом генетики.

Считают, что в науке объем знаний удваивается в среднем каждые 5–10 лет. Для генетики этот процесс занимает 2 года. Идет бурный, лавинообразный процесс накопления информации. Многие открытия сразу же находят применение в практике, в первую очередь — в медицине.

Благодаря генетике, точнее, ее разделу, называемому фармакогенетикой, оказалось возможным оптимальным образом подбирать лекарства и повышать эффективность лечения. Достижения молекулярной генетики существенно расширили диагностические возможности. ДНК-диагностика стала вполне рутинной.

В начале нового тысячелетия журналисты оповестили мир о сенсационном событии: родился первый клонированный ребенок. Серьезные ученые отнеслись к этому заявлению скептически, но о клонировании рассуждали политики, артисты, журналисты, сатирики. Мало кто из неспециалистов понимал, что клонирование бывает разных типов.

Овечка Долли — репродуктивное клонирование. Суть его в том, что из яйцеклетки удаляется ядро, вместо него помещается ядро соматической клетки того организма, который хотят клонировать, после чего плод вынашивается, подобно тому, как это происходит при экстракорпоральном («в пробирке») оплодотворении. Однако принципиальная разница между экстракорпоральным оплодотворением и репродуктивным клонированием состоит в том, что в первом случае речь идет о развитии организма из зародышевых клеток родителей, а во втором — из соматической клетки организма-донора; свойства зародышевых и соматических клеток существенно различаются.

Не только технические, но и этические сложности делают перспективность создания клонов сомнительной. Именно репродуктивное клонирование подвергается справедливой критике. Даже когда речь идет о животных, мы знаем лишь об очень немногих успешных случаях; о неудачах, которые случаются гораздо чаще, никто не докладывает. Высокий риск рождения ребенка с патологией делает эксперименты с клонированием недопустимыми. Еще более чудовищной представляется мысль о выращивании человека «на запчасти».

Серьезный удар по репродуктивному клонированию нанесло преждевременное старение овечки Долли и ее смерть. Если возраст при

обычном развитии организма исчисляется «с нуля», то какой возраст следует приписывать клонированному организму? Лишь менее 2% клонированных животных доживают до своего появления на свет и подрастают до юного возраста. Те, что выживают, обладают сниженным иммунитетом, более болезненны и стареют в несколько раз быстрее «оригиналов».

Развитие организма — сложный процесс, и механизмы регуляции, включения генов еще не познаны в полной мере. В большинстве цивилизованных стран репродуктивное клонирование запрещено законом.

В то же время ряд стран считает допустимым терапевтическое клонирование, т.е. использование стволовых клеток в медицинских целях. Развитие человеческого эмбриона начинается с деления оплодотворенной яйцеклетки, эти клетки называются *полипотентными*, и именно из них развиваются однояйцевые близнецы — клоны. Спустя несколько дней образуется бластоциста. Клетки, из которых она состоит, уже более дифференцированы. Они не могут дать начало всему организму, но из них получают отдельные типы клеток. Такие стволовые клетки называются *плюрипотентными*.

Спустя еще две недели плюрипотентные клетки теряют свою универсальность и становятся более специализированными. Некоторые из них станут клетками крови, часть превратится в кожные покровы, клетки внутренних органов. Клетки этого типа являются *мультипотентными*.

Уже сейчас врачи могут сказать об успехах в лечении некоторых наследственных заболеваний с помощью стволовых клеток. Одно из них, системная красная волчанка, характеризуется тем, что клетки иммунной системы разрушают собственные клетки организма. Для его лечения применяли большие дозы иммунодепрессантов. Введение пациентам их собственных стволовых клеток, извлеченных из костного мозга, привело практически к полному их излечению. Описаны случаи, когда добавление стволовых клеток приводило к восстановлению роговицы глаза. При тяжелых сердечных заболеваниях пересадка мультипотентных стволовых клеток может существенно улучшить состояние больных.

Врачи и биологи-экспериментаторы обнаружили удивительную особенность мультипотентных стволовых клеток. Независимо от происхождения, они в определенных условиях могут дать начало практически любым специализированным клеткам. Например, ство-

ловые клетки красного костного мозга могут дать начало клеткам печени. Появилась надежда на развитие регенеративной медицины, позволяющей «выращивать» не только ткани, но и целые органы. Пока не удалось вырастить такие сложные органы, как, например, почка. Однако офтальмологи вполне успешно выращивают роговицу, и это стало заменой сложной операции по пересадке чужой роговицы.

Использование стволовых клеток открывает новые возможности в практической медицине. Однако хотелось бы предостеречь от излишнего оптимизма: от научных экспериментов до широкого внедрения в практику путь неблизкий.

Еще одна проблема — генотерапия наследственных заболеваний — увы, тоже пока далека от своего практического решения. Казалось бы, простая идея: ввести в клетки больного нормальный ген вместо дефектного. Однако как заставить этот ген проникнуть во все клетки, включиться в геном и, самое главное, начать работать? Ведь клетка будет воспринимать введенный в нее генетический материал как чужой.

Иногда такие попытки бывают успешными. Группе французских врачей удалось помочь детям с тяжелейшим иммунодефицитом, вызванным мутацией в гене, расположенном в X-хромосоме. Из костного мозга малышей были извлечены стволовые клетки. С помощью молекулы ретровируса-переносчика в них были внедрены нормальные копии этого гена, а затем клетки были введены пациентам. Спустя некоторое время оказалось, что гены успешно «прижились». Однако в целом успехи остаются скромными. До сих пор нет убедительных данных о победе над таким заболеванием, как сахарный диабет, хотя, казалось бы, все обстоит просто.

Теоретически генно-инженерными методами возможно исправлять врожденные генетические дефекты. Но возникают опасения, что достижения генетики будут использованы не только во благо, как это произошло в свое время с достижениями в области ядерной физики. Если окажется возможным создавать людей с заранее заданными свойствами, то кто будет эти свойства определять?

Тем не менее, если еще совсем недавно диагноз наследственного или врожденного заболевания воспринимали как приговор, то развитие и совершенствование методов генотерапии дадут надежду на лечение многих и многих людей.

Особое место занимает программа «Геном человека» — одна из важнейших вех в развитии генетики.

Следующая вежа — расшифровка генома человека с пустя полвека. В 1988 г. Джеймс Уотсон, один из «отцов» двойной спирали, высказался о необходимости заняться геномом человека. Одновременно эта идея была выдвинута в нашей стране академиком А.А. Баевым. Ее реализация потребовала совместных усилий ученых многих стран. К сожалению, финансовые трудности, переживаемые Россией, не позволили нашей стране в полной мере реализовать ее научный потенциал.

Вложение примерно 3 млрд долларов в программу «Геном человека» привело к тому, что прочитано 3 млрд оснований нуклеиновых кислот. В результате этого картированы все хромосомы человека, стали известны десятки, а может быть, даже и сотни генов, которые ответственны за развитие наследственных заболеваний.

Появилось новое понятие — геномика. Геномика — недавно возникшее направление науки, объектом изучения которой являются геномы всех организмов, не только человека. Логическим продолжением геномики стало появление протеомики. Термин этот происходит от двух других хорошо известных в биохимии терминов: «PROTEins» — протеины и «genOMe». Таким образом, создана новая концепция в медицине: все болезни человека так или иначе связаны с геномом, только одна группа является следствием дефекта в структуре гена, а другая является нарушением регуляции экспрессии генов генома человека.

Несмотря на все достижения молекулярной генетики, очень немного известно о том, как работают гены, почему они молчат в одной клетке организма и активны в другой. Существуют мощные регуляторные системы, которые контролируют работу генов. Эпигенетика может быть определена как изучение механизмов контроля активности генов во времени и пространстве в процессе развития сложных организмов. По образному выражению, «генетика предполагает, а эпигенетика располагает».

Программа «Геном человека» решила задачу прочтения последовательности нуклеотидов в геноме, но при этом поставила много новых вопросов. Казалось бы, текст книги известен, чего же еще? Но оказалось, что для понимания его смысла этого недостаточно. Структура расшифрована, но не познана. И теперь предстоит пройти путь от знания к пониманию.

Задачи первого этапа программы успешно выполнены. Возможности дальнейшего ее развития связаны с переходом от структурной

геномики к геномике функциональной, изучающей, как это видно уже из названия, функцию генов.

Что можно ждать от геномных исследований в ближайшие 40 лет? Вот как сформулировал прогноз Ф. Коллинз, руководитель программы «Геном человека» (США).

2010 год. Генетическое тестирование, профилактические меры, снижающие риск заболеваний, и геновая терапия до 25 наследственных заболеваний.

Принятие законов для предотвращения генетической дискриминации и соблюдения конфиденциальности.

2020 год. На рынке появятся лекарства от диабета, гипертонии и других заболеваний, разработанные на основе геномной информации.

Терапия рака, прицельно направленная на свойства раковых клеток.

Фармакогеномика становится общепринятым подходом для создания многих лекарств. Изменение способа диагностики психических заболеваний, появление новых способов их лечения, изменение отношения общества к таким заболеваниям.

2030 год. Определение последовательности нуклеотидов всего генома отдельного индивида.

Каталогизирование генов, участвующих в процессе старения.

Проведение клинических испытаний по увеличению максимальной продолжительности жизни человека.

Лабораторные эксперименты на человеческих клетках заменяются экспериментами на компьютерных моделях.

Активизируются массовые движения противников передовых технологий в США и других странах.

2040 год. Все общепринятые меры здравоохранения основаны на геномике.

Определяется предрасположенность к большинству заболеваний (при/до рождения).

Доступна эффективная профилактическая медицина с учетом особенностей индивида. Болезни детектируются на ранних стадиях путем молекулярного мониторинга.

Для большинства заболеваний доступна геновая терапия.

Медицина становится областью приложения знаний о геноме — уже в наши дни появилось понятие геномной медицины, которую справедливо называют медициной XXI в. Можно надеяться, что меди-

цина текущего века будет основана на знании индивидуальных особенностей генома каждого человека. Генетические исследования являются основой индивидуализации лечения, позволяющей в полной мере реализовать принцип «лечить не болезнь, но больного». Возможно, лет через 40–50 ни один врач без генетического кода не захочет «лечить вслепую» — подобно тому, как сегодня хирургия не может обойтись без рентгеновского снимка.

Технически уже в настоящее время представляется возможным расшифровать геном каждого отдельного человека (вопрос времени и цены). Хотя определить все гены предрасположенности для каждого человека пока невозможно, в настоящее время технически доступен индивидуальный анализ по нескольким десяткам генов. Иными словами, желающие знать свои генетические характеристики могут получить генетический паспорт. В нем должна быть информация о наличии мутаций в генах, определяющих наследственные заболевания, и о генах предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям. Работы по генетической паспортизации начались. В США, например, уже сейчас составляют генетические паспорта военных.

Помимо научных проблем, существуют еще и этические. Предположим, что у претендента на работу, связанную с воздействием вредных факторов, обнаруживают гены, определяющие его более высокую чувствительность к этим воздействиям. Казалось бы, разумно отказать такому человеку в приеме и тем самым уберечь его от повышенного риска. Но если это единственное предприятие в городе?

Информация о геноме могла бы дать основание страховым компаниям повысить в случае носительства генов предрасположенности сумму страховки. Человечество столкнулось бы с новой формой дискриминации. И действительно, появились сообщения о том, что некоторые страховые компании выделяют средства на проведение ДНК-тестов в отношении ряда заболеваний, и, если будущие родители, носители нежелательного гена, не соглашаются на прерывание беременности и у них рождается больной ребенок, им могут отказать в социальной поддержке.

Развитие науки, несмотря на все сложности, остановить невозможно. Чему будут служить ее достижения — зависит от нас.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что является предметом изучения медицинской генетики?
2. Укажите основные вехи в развитии генетики.
3. Раскройте понятия:
 - а) евгеника;
 - б) геномика;
 - в) эпигенетика.

ЧАСТЬ 1

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

НОСИТЕЛИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ. ОСНОВНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В КЛЕТКАХ

Все живые организмы состоят из клеток. Эволюция пошла двумя путями, создав организмы, не обладающие типичным клеточным ядром и хромосомным аппаратом (прокариоты), и имеющие ядро (эукариоты). К прокариотам относят бактерии и сине-зеленые водоросли. Все остальные живые организмы относятся к эукариотическим. В ядре клетки локализованы молекулы ДНК. Ядро погружено в цитоплазму. В цитоплазме содержатся образования, называемые органеллами, они выполняют различные функции. Например, митохондрии называют энергетическими станциями клетки. В них происходят химические реакции, которые обеспечивают энергетические циклы в клетках. На рибосомах происходит синтез белка (рис. 1.1, см. цв. вклейку).

Организм человека состоит из 10^{15} клеток. Они образуют около 300 типов тканей, из которых состоят органы и системы. Однако именно клетка является важнейшей структурной и функциональной единицей, той ареной, на которой разыгрываются события, имеющие значение для судьбы организма в целом.

Основной строительный материал, из которого состоят клетки и ткани, — белки. У них

есть еще одна важная функция — они являются катализаторами, ускоряющими биохимические процессы, тот самый обмен, который является основным свойством жизни.

В организме человека около сотни тысяч белков. Но подобно тому, как здания самых причудливых архитектурных форм можно построить из небольшого числа разновидностей строительных материалов, так и все многообразие белков состоит всего из 20 аминокислот. Большинство белков у человека состоит из 2 тыс аминокислотных остатков, однако известны и цепи, включающие до 5 тыс остатков.

Информация о том, какие «кирпичики» и в каком порядке должны расположиться в длинной молекуле, закодирована в ДНК.

ДНК представляет собой длинную закрученную в двойную спираль молекулу — последовательность нуклеотидов, каждый из которых содержит остаток фосфорной кислоты, сахар (дезоксирибозу) и одно из четырех азотистых оснований. Азотистые основания обозначают буквами А (аденин), Т (тимин), Г (гуанин) и Ц (цитозин).

Их строение таково, что они могут располагаться друг против друга только строго определенным образом: А=Т и Г≡Ц, т.е. возможно существование только двух типов пар нуклеотидов. Образование пар нуклеотидов происходит в соответствии с принципом комплементарности (рис. 1.2, см. цв. вклейку).

Каждые три нуклеотида образуют кодон (триплет) — единицу генетического кода, который обычно кодирует включение одной аминокислоты. Последовательность кодонов в гене определяет последовательность аминокислот в полипептидной цепи белка, кодируемого этим геном (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Генетический код

Название аминокислоты	Соответствующие кодоны (триплеты)
Аланин	ГЦУ, ГЦЦ, ГЦА, ГЦГ
Аргинин	ЦГУ, ЦГЦ, ЦГА, ЦГГ, АГА, АГГ
Аспарагин	ААУ, ААЦ
Аспарагиновая кислота	ГАУ, ГАЦ
Валин	ГУУ, ГУЦ, ГУА, ГУГ

Название аминокислоты	Соответствующие кодоны (триплеты)
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	УУУ, УУЦ
Цистеин	УГШУ, УГЦ
Начало синтеза	АУГ
Стоп-сигнал	УАА, УАГ, УГА

В настоящее время триплетный код полностью расшифрован и изучены его свойства: триплетность — сочетание трех нуклеотидов указывает «имя» одной аминокислоты; непрерывность — между триплетами нет знаков препинания, т.е. информация считывается непрерывно; неперекрываемость — один и тот же нуклеотид не может входить одновременно в состав двух или более триплетов; однозначность — определенный кодон соответствует только одной аминокислоте; вырожденность (избыточность) — одной и той же

аминокислоте может соответствовать несколько кодонов; универсальность — генетический код работает одинаково в организмах разного уровня сложности — от вирусов до человека.

Ген — ключевое понятие в генетике. Ген — участок молекулы ДНК, кодирующий либо последовательность аминокислот в белке, либо разные виды молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК), участвующие в синтезе белка.

Место расположения гена в хромосоме называют локусом. На самом же деле как сумма кодирующих последовательностей ген занимает лишь часть локуса. Гены состоят из кодирующих участков (экзонов), разделенных некодирующими (интронами). Кроме того, присутствуют небольшие регуляторные участки.

Рассмотрим, как происходит синтез белка.

Сначала информацию надо считать. На этом этапе двойная молекула ДНК расплетается, и на одной из ее нитей синтезируется нить молекулы РНК. Она отличается от ДНК тем, что состоит из одной нити, имеет другой углеводный остаток — рибозу, а азотистое основание тимин (Т) заменено в ней на урацил (У). Этот процесс называют транскрипцией (от лат. *transcription* — переписывание).

Синтезированная молекула матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) подвергается дополнительным превращениям (рис. 1.3, см. цв. вклейку). В большинстве случаев исходная молекула мРНК разрезается на отдельные фрагменты. Одни фрагменты — интроны — расщепляются до нуклеотидов, а другие — экзоны — сшиваются в зрелую мРНК. Процесс соединения экзонов «без узелков» называют сплайсингом. Таким образом происходит процессинг (созревание) — образование молекул мРНК, представляющих непрерывную последовательность нуклеотидов, комплементарную только экзонам.

Далее молекулы мРНК выходят из ядра в цитоплазму и соединяются с рибосомами, где происходит процесс трансляции. Трансляция заключается в синтезе полипептидной цепи в соответствии с информацией, закодированной в мРНК.

Полностью процесс передачи генетической информации от ДНК с помощью РНК к белкам называют экспрессией (работой) гена (рис. 1.4, см. цв. вклейку).

Последовательность матричных реакций при биосинтезе белков можно представить в виде схемы.

Нетранскрибируемая цепь ДНК	А	Т	Г	Г	Г	Ц	Т	А	Т
Транскрибируемая цепь ДНК	Т	А	Ц	Ц	Ц	Г	А	Т	А
Транскрипция ДНК		↓			↓			↓	
Кодоны мРНК	А	У	Г	Г	Г	Ц	У	А	У
Трансляция мРНК		↓			↓			↓	
Антикодоны тРНК	У	А	Ц	Ц	Ц	Г	А	У	А
Аминокислоты белка	Метионин		Глицин			Тирозин			

Общее число генов у человека превышает 30 тыс. Долгое время считали, что один ген соответствует одной молекуле белка (центральная догма молекулярной биологии). Однако затем было показано, что одну белковую молекулу могут кодировать два и более генов. А после завершения программы «Геном человека» оказалось, что один ген может кодировать несколько белковых молекул благодаря сложным механизмам регуляции.

Ген определяет признак. Признак — фенотипическое проявление гена, фактора внешней среды или их совместного действия, единица какой-то дискретности человека, по которой один организм отличается от другого (цвет глаз, масса тела, группа крови и т.д.). Признаки делятся на нормальные (проявляющиеся в пределах установленных для них границ) и патологические, выходящие за границы, либо новые. Патологические признаки — симптомы.

Совокупность признаков данного организма называют фенотипом. Так же, как и признак, фенотип может быть нормальным и патологическим. Если речь идет о совокупности нормальных признаков — это нормальный фенотип. Патологический фенотип — совокупность определенных патологических признаков, выявляемых у данного индивида на фоне других нормальных признаков. Патологический фенотип определяется еще как болезнь или синдром. В настоящее время число известных врачам наследственных болезней человека насчитывает несколько тысяч.

Совокупность генов организма, проявляющихся фенотипически, называют генотипом.

Следует различать понятия генотип и геном. Геном — общее количество ДНК в гаплоидном наборе (это понятие определяется далее

в этой главе) хромосом, т.е. вся ДНК. Геном человека содержит более 3 млрд пар нуклеотидов (п.н.), и лишь небольшую часть этого количества составляют гены. У человека некодирующая «молчащая» ДНК составляет примерно $\frac{3}{4}$ генома, а гены распределены в негенной ДНК, по образному выражению, как острова в океане. До сих пор роль негенной ДНК остается загадкой.

Совокупность генотипов всех особей популяции называют генофондом популяции.

Установлено, что одной хромосоме соответствует одна молекула ДНК. В ядрах эукариотических клеток комплекс молекул ДНК с особыми белковыми молекулами (гистонами) называется хроматином.

Общая длина всей ДНК в клетке человека составляет почти 2 м. Эти длинные нити должны уместиться в ядре клетки диаметром несколько микрон, да еще потом и поделиться на две дочерние клетки. Для того чтобы это было возможно, существуют специальные механизмы компактизации. Представим себе, что в корзинке у вязальщицы должны уместиться нитки. Для этого их необходимо сматывать в мотки и клубки. Молекулы ДНК наматываются на гистоновую основу, образуя «клубочки», которые называют нуклеосомами. Это обеспечивает компактизацию хроматина в 6–7 раз. Еще в 40 раз компактнее хромосомы становятся, когда нуклеосомы закручиваются в спираль. Дальнейшее уплотнение может происходить за счет образования петель вдоль хроматина. Еще большее увеличение компактизации ведет к переходу хроматина в неактивное состояние. Происходит спирализация молекул и появление плотных, видимых в световой микроскоп образований — хромомер — одних из промежуточных уровней компактизации хроматина.

Компактизованный хроматин представляет собой гетерохроматин, декомпактизованный — эухроматин. Степень компактизации хроматина отражает его функциональное состояние. Гетерохроматиновые участки функционально менее активны, чем эухроматиновые, в которых сосредоточена большая часть генов. Нить хромосомы неоднородна по всей длине. При специальной обработке эухроматические и гетерохроматические районы окрашиваются с разной интенсивностью, образуя чередование светлых и темных полосок разной ширины. Набор этих полосок (бэндов) специфичен для каждой хромосомы, что позволяет не просто распределить хромосомы по группам, но и присвоить каждой из них свой номер.

Чем более диффузен хроматин интерфазного ядра, тем активнее в нем проходят синтетические процессы. Снижение уровня синтеза ДНК и РНК в клетках обычно сопровождается увеличением количества компактизованного хроматина. Максимально компактизован хроматин во время митоза, когда его обнаруживают в виде плотных телец — хромосом.

Каждая хромосома имеет первичную перетяжку, называемую центромерой. Положение центромеры является строго фиксированным для каждой хромосомы и определяет ее форму (табл. 1.2; рис. 1.5, см. цв. вклейку).

Различают три типа строения хромосом:

- акроцентрические (хромосомы с очень коротким, почти незаметным вторым плечом);
- субметацентрические (с плечами неравной длины);
- метацентрические (X-образные хромосомы, обладающие плечами равной длины).

Таблица 1.2. Содержание ДНК и положение центромеры в хромосомах

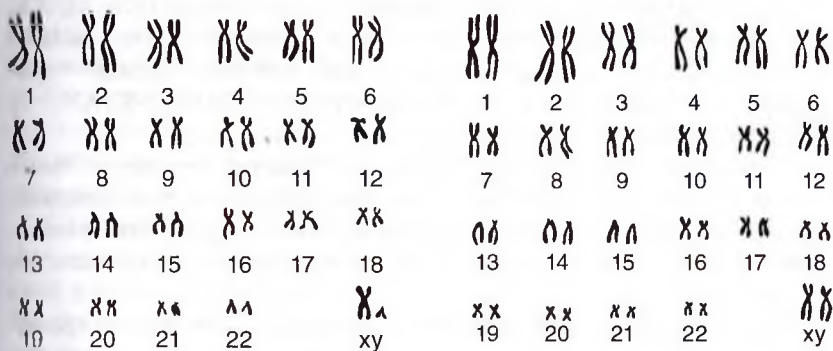
Номер хромосомы	Относительное количество ДНК, %	Отношение размера длинного плеча к длине всей хромосомы
1	4,32	0,51
2	4,22	0,61
3	3,49	0,53
4	3,34	0,72
5	3,20	0,73
6	3,02	0,65
7	2,77	0,61
X	2,70	0,62
8	2,55	0,67
9	2,37	0,65
10	2,33	0,69
11	2,38	0,59
12	2,35	0,72

Номер хромосомы	Относительное количество ДНК, %	Отношение размера длинного плеча к длине всей хромосомы
13	1,86	0,85
14	1,80	0,85
15	1,69	0,84
16	1,55	0,60
17	1,49	0,68
18	1,40	0,75
19	1,08	0,55
20	1,20	0,55
21	0,82	0,76
22	0,86	0,77
Y	0,92	0,76

Каждый вид имеет строго определенное количество хромосом определенной структуры, и любое отклонение представляет собой мутацию. Определенный набор хромосом (количество, размеры, структура) у особей одного вида представляет кариотип (рис. 1.6).

Хромосомный набор соматических клеток человека состоит из 46 хромосом, образующих пары. 22 пары состоят из хромосом, называемых аутосомами. Хромосомы 23-й пары бывают двух видов. Крупная хромосома, напоминающая по структуре букву «X», так и называется — X-хромосома. Более мелкая, со смещенной центромерой, напоминает букву «Y» и называется, соответственно, Y-хромосома. Именно эти хромосомы определяют пол, поэтому их называют половыми хромосомами (гетерохромосомами). Женские клетки в норме содержат две X-хромосомы, а мужские — одну X- и одну Y-хромосому.

Существуют определенные правила обозначения кариотипа. Сначала указывают общее число хромосом, затем — какие половые хромосомы входят в хромосомный набор. Далее перечисляют, какие отклонения от нормы встречаются у данного индивидуума.



6

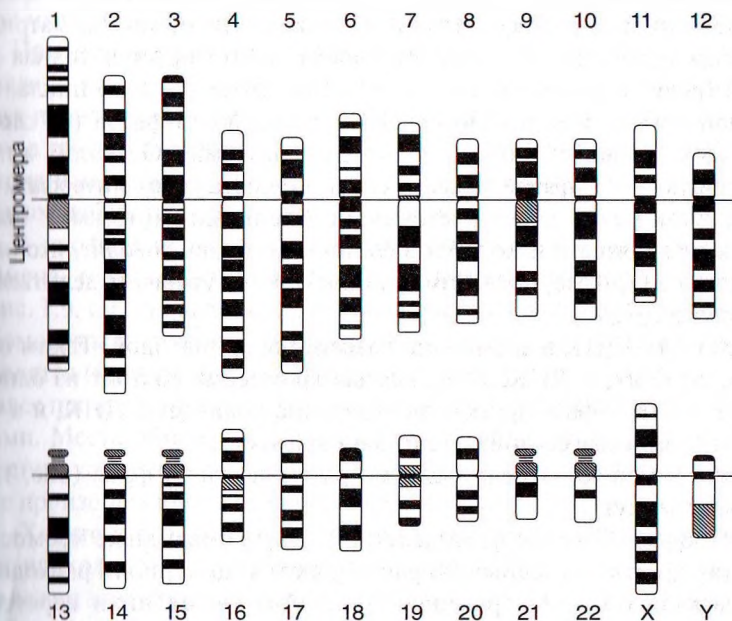


Рис. 1.6. Нормальные кариотипы человека: а — мужской; б — женский; в — схематическое изображение при дифференциальной окраске

Так, нормальный кариотип женщины будет записан как 46, XX; нормальный кариотип мужчины — 46, XY. Если в клетках, например, присутствует лишняя хромосома (при синдроме Дауна — хромосома 21), кариотип будет записан следующим образом: 47, XX, +21 (для женщины) или 47, XY, +21 (для мужчины).

Однако не вся ДНК клеток входит в состав хромосом. Часть генетического материала (примерно 5%) локализована в митохондриях и называется митохондриальной ДНК. С нарушениями митохондриальной ДНК связаны некоторые наследственные болезни человека.

Во всех клетках многоклеточного организма количество хромосом из поколения в поколение не изменяется. Это постоянство обеспечивает митотическое деление клеток (митоз). Соответственно, цикл делящейся клетки называют митотическим циклом. Но перед тем как произойдет деление, количество генетического материала должно удвоиться (рис. 1.7, см. цв. вклейку). На некоторое время двойная спираль расплетается, и на каждой нити, как на матрице согласно принципу комплементарности, синтезируется точная ее копия (редупликация молекулы). Стадию митотического цикла, на которой осуществляется синтез ДНК, называют S-фазой (от слова «синтез»). Предшествующую ему стадию называют G_1 -фазой, а последующую — G_2 -фазой. Вместе G_1 , S, G_2 составляют интерфазу — промежуток между двумя клеточными делениями (митозами). Если клетки не делятся и находятся в состоянии покоя, говорят, что они находятся в G_0 -фазе; после стимуляции они могут начать делиться и перейдут в G_1 -фазу.

Одна нить ДНК в хромосоме называется хроматидой. Таким образом, до синтеза ДНК, в G_1 , каждая хромосома состоит из одной хроматиды. В S-фазе происходит удвоение количества ДНК, и в G_2 каждая хромосома состоит уже из двух хроматид.

Митоз, в свою очередь, условно разделяют на 4 фазы (рис. 1.8, см. цв. вклейку).

I. Профаза (первая фаза деления). Двуххроматидные хромосомы спирализуются, ядрышки растворяются, центриоли расходятся, ядерная оболочка растворяется, образуются нити веретена деления.

II. Метафаза (фаза скопления хромосом). Нити веретена деления присоединяются к центромерам хромосом, двуххроматидные хромосомы сосредоточиваются на экваторе клетки.

III. Анафаза (фаза расхождения хромосом). Центромеры делятся, однохроматидные хромосомы растягиваются нитями веретена деления к полюсам клетки.

IV. Телофаза (фаза окончания деления). Однохроматидные хромосомы деспирализуются, сформировывается ядрышко, восстанавливается ядерная оболочка, на экваторе начинает закладываться перегородка между клетками, растворяются нити веретена деления.

Сложнее происходит процесс образования половых клеток. Для зарождения новой жизни необходимо слияние двух родительских клеток, называемых гаметами — яйцеклетки и сперматозоида. После их слияния образуется зигота, из которой развивается организм.

Процесс, приводящий к образованию гамет, называется мейозом и состоит из двух последовательных процессов деления. Мейотические деления называют, соответственно, первым и вторым. Каждое из них, подобно митотическому делению, проходит те же фазы, что и при митотическом делении — профазу, метафазу, анафазу и телофазу. При втором делении не происходит удвоения генетического материала, а каждая из дочерних клеток (гамет) получает лишь одну из двух парных гомологичных хромосом. Таким образом, число хромосом в гаметах у человека составляет 23, и такой набор называют гаплоидным набором. После слияния гамет образуется зигота с диплоидным набором, содержащим 46 хромосом.

В профазе первого митоза происходит очень важный процесс обмена генетическим материалом, называемый кроссинговером (рис. 1.9, см. цв. вклейку). Он заключается в том, что гомологичные хромосомы (напомним, что каждая из них состоит из двух хроматид) сходятся (конъюгируют) и образуют структуры из четырех хроматид. Далее происходит обмен участками между гомологичными хроматидами. Места обмена называют хиазмами: при последующем расхождении хромосом они остаются некоторое время связаны в точках, где произошел кроссинговер, морфологически это напоминает букву «X», что и отражено в названии. У человека на хромосомный набор приходится от 35 до 66 хиазм (и даже до 100 у женщин). Насколько важен этот процесс, говорит тот факт, что у женщин профазы I-го мейоза активно протекает в течение нескольких месяцев в период внутриутробного развития, а полностью заканчивается только к моменту овуляции уже в половозрелом возрасте, а у мужчин длится 20–25 сут.

Этот механизм играет важную роль в формировании генетической изменчивости. Если бы не было кроссинговера, генетический материал передавался бы в полном объеме от бабушек и дедушек внукам. Однако кроссинговер может и не произойти. Гаметы, в которые попали хроматиды, не претерпевшие кроссинговер, называют некроссоверными (их обычно больше); гаметы, в которые попали претерпевшие кроссинговер хроматиды, называют кроссоверными.

Нормальный женский кариотип — 46, XX, поэтому в женской гамете (яйцеклетке) всегда присутствует только X-хромосома. А вот мужские гаметы (сперматозоиды), из-за того что кариотип нормального мужчины — 46, XY, могут нести любую из половых хромосом: как X, так и Y. Пол будущего ребенка зависит от того, какой сперматозоид будет участвовать в формировании зиготы (рис. 1.10, см. цв. вклейку). Таким образом, именно отцы определяют, кто у них родится — сын или дочь.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какова взаимосвязь между строением молекулы ДНК и выполняемыми ею функциями?
2. Как вы понимаете выражение: «Ген — единица наследственной информации»?
3. Каким образом информация о структуре белковой молекулы передается к месту ее сборки?
4. Раскройте взаимосвязь между геном и белком, признаком и фенотипом.
5. Что такое кариотип? Что представляет собой кариотип человека?
6. В чем состоит биологический смысл митоза?
7. В результате мейоза образуются генетически неодинаковые гаметы. Объясните, почему это происходит? В чем биологический смысл данного явления?

ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ

Закономерности наследования впервые сформулировал австрийский монах Грегор Мендель в 1865 г. Он скрещивал разные сорта гороха и анализировал частоту встречаемости признаков у гибридов. В ходе первых опытов он обращал внимание только на один признак — окраску семян. Такое скрещивание называется моногибридным. Перед тем как непосредственно перейти к экспериментам, он в течение 2 лет отбирал растения, дающие семена только одного цвета, чтобы получить чистые линии.

Наследование признака можно изучать только в том случае, если этот признак способен находиться в нескольких состояниях. При этом у каждой особи признак может иметь только одно значение (находиться только в одном состоянии).

Первоначально признаки называли аллелями. Позже слова «аллель» и «ген» стали употребляться как синонимы. Аллельные гены (гены, определяющие один и тот же признак) расположены в одном и том же локусе гомологичных хромосом (рис. 1.11). У одного диплоидного организма может быть не больше двух аллелей одного и того же гена. Напомним, что от каждого из родителей получен один ген.

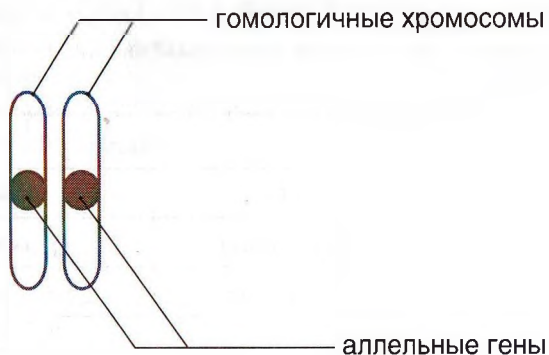


Рис. 1.11. Аллельные гены

Аллельные гены могут определять одинаковые или противоположные (альтернативные) проявления одного признака.

На первом этапе Мендель получил линии растений с семенами желтого и зеленого цвета. При скрещивании в первом поколении все растения имели желтые семена (единообразие гибридов первого поколения). Обозначим ген, определяющий желтую окраску семян, символом A , а аллельный ген, определяющий зеленую окраску, символом a .

Схематически это можно представить так.

Родительские организмы (P)	AA (желтые)	Aa (зеленые)
Гаметы	A	a
Потомки (первое поколение) (F1)	Aa (желтые)	

Таким образом, после первого скрещивания все потомки имели два разных аллельных гена: A и a . При дальнейшем скрещивании каждая из родительских гамет могла нести либо ген A , либо ген a .

В следующем поколении наблюдали (табл. 1.3):

Таблица 1.3. Наследование признаков при моногибридном скрещивании

♀ гаметы	♂ гаметы	
	<i>A</i>	<i>a</i>
<i>A</i>	<i>AA</i> (желтые)	<i>Aa</i> (желтые)
<i>a</i>	<i>Aa</i> (желтые)	<i>aa</i> (зеленые)

Во втором поколении часть потомков имела семена зеленого цвета. Отношение растений с семенами желтого и зеленого цвета оказалось 3:1 (рис. 1.12, см. цв. вклейку). Этот факт объясняется благодаря закону расщепления, который называют еще основным законом Менделя. Закон расщепления гласит: все признаки представлены у индивида парой наследственных единиц (генов). При образовании гамет они попадают в разные гаметы вследствие расхождения гомологичных хромосом.

Второй закон — закон чистоты гамет: каждая гамета несет лишь один ген, кодирующий данный признак. Клетки, которые несут аллели только одного типа (*AA*, *aa*), называют гомозиготными. Клетки, несущие два разных аллеля (*Aa*), называют гетерозиготными.

Ген, который может проявляться только в гомозиготном состоянии, называют рецессивным (в нашем примере — *a*). Ген, проявляющийся как в гомо- так и в гетерозиготном состоянии, называют доминантным (*A*). Таким образом, у $\frac{3}{4}$ растений семена будут иметь желтую окраску, причем $\frac{1}{4}$ будут гомозиготными (*AA*), а $\frac{1}{2}$ — гетерозиготными (*Aa*). Гомозиготные растения с зелеными семенами (*aa*) составят $\frac{1}{4}$ часть.

У людей доминантными являются, например, темный цвет волос, карие глаза, а рецессивными — светлые волосы и серые или голубые глаза. Строго говоря, цвет глаз и волос зависит от наличия пигмента и наследуется более сложным образом, по полигенному типу (так же, как и цвет кожи); об этом будет подробнее рассказано ниже.

При экспериментальной работе может возникнуть необходимость определить генотип особи с проявлением доминантных признаков

(является ли она гомо- или гетерозиготой). Для этого проводят анализирующее скрещивание данной особи с особью, гомозиготной по рецессивному аллелю (aa). Если она была гомозиготной (AA), то все потомство первого поколения будет единообразно и проявится доминантный признак (Aa).

♀ гаметы	♂ гаметы	
	A	A
a	Aa	aa
a	Aa	aa

Если же особь была гетерозиготной (Aa), то среди потомков первого поколения будут с равной частотой встречаться особи, у которых проявляются доминантные и рецессивные признаки.

♀ гаметы	♂ гаметы	
	A	a
a	Aa	Aa
a	Aa	Aa

Более сложные закономерности наблюдают при изучении наследования двух разных признаков — дигибридном скрещивании. В серии экспериментов Г. Мендель скрещивал растения с желтыми круглыми семенами (доминантные признаки A, B) и растения с зелеными морщинистыми семенами (рецессивные признаки a, b). Признаки наследуются независимо. Как и при моногибридном скрещивании, в первом поколении все семена демонстрировали доминантные признаки, они были желтыми круглыми (рис. 1.13, см. цв. вклейку).

Родительские клетки	$AABB$	$aabb$
Гаметы	AB	ab
Потомки (первое поколение)	$AaBb$	

Во втором поколении встречались желтые круглые, зеленые круглые, желтые морщинистые и зеленые морщинистые семена в соотношении 9:3:3:1.

Если рассматривать соотношение по какому-то одному признаку, оно составит 3:1. Круглых семян (независимо от цвета) будет 12 из 16, а морщинистых — 4 из 16. Аналогично, желтых семян разной формы будет 12, а зеленых — 4.

Полученные результаты позволили сформулировать закон независимого наследования признаков (третий закон Менделя): каждая пара признаков (генов) наследуется независимо друг от друга, расщепляется в соотношении 3:1 и может независимо комбинироваться с другими признаками. Этот закон Менделя применим лишь к наследованию аллельных пар, находящихся в разных парах гомологичных хромосом. Позже будут рассмотрены те случаи, когда этот закон не выполняется.

До сих пор рассматривалась ситуация, когда в одном локусе мог быть либо доминантный, либо рецессивный ген. Однако часто признак определяется не двумя, а несколькими генами.

Три или большее число генов, которые могут находиться в одном локусе (занимать одно и то же место в гомологичных хромосомах), называют множественными аллелями. В генотипе одного индивида может быть не более двух генов из этого множества, однако в генофонде популяции соответствующий локус может быть представлен большим числом аллелей.

Примером является наследование группы крови. Ген I^A кодирует синтез в эритроцитах специфического белка агглютиногена А, ген I^B — агглютиногена В, ген i не кодирует никакого белка и является рецессивным по отношению к I^A и I^B ; I^A и I^B не доминируют относительно друг друга. Таким образом, генотип ii определяет группу крови 0 (первую); $I^A I^A$ и $I^A i$ — группу А (вторую); $I^B I^B$ и $I^B i$ — группу В (третью); $I^A I^B$ — группу АВ (четвертую).

Если у одного из родителей группа крови 0, то (за исключением маловероятных ситуаций, требующих дополнительных обследований) у него не может родиться ребенок с группой крови АВ.

Существуют разные типы взаимодействия генов.

Взаимодействие аллельных генов:

- полное доминирование;
- неполное доминирование;
- кодоминирование.

Полное доминирование проявляется в случае полного подавления действия рецессивного гена другим, доминантным (см. выше). Неполное доминирование — промежуточное проявление признака в гетерозиготном состоянии (рис. 1.14, см. цв. вклейку), например, появление цветков розового цвета при скрещивании красного и белого цветков.

У человека по типу неполного доминирования могут наследоваться размер носа, рта, глаз, расстояние между глазами. При кодоминировании оба доминантных гена в гетерозиготном состоянии проявляют свои признаки.

Примером может служить рассмотренное наследование у людей IV группы крови, когда в эритроцитах синтезируются агглютиноген А и агглютиноген В одновременно. По этому типу наследуются некоторые белки человека.

Можно говорить и о сверхдоминировании: более сильном проявлении доминантного гена в гетерозиготном состоянии. Это может быть связано с эффектом гетерозиса и относится в основном к таким признакам, как жизнеспособность, продолжительность жизни и т.д. Гетерозис проявляется только в первом поколении.

Взаимодействие неаллельных генов:

- комплементарность;
- эпистаз;
- полимерия.

Комплементарность проявляется в случаях, когда для реализации признака необходимо несколько событий. При скрещивании двух линий душистого горошка с белыми цветками вдруг появлялись цветки красно-фиолетовой окраски (рис. 1.15, см. цв. вклейку). Это происходило потому, что для образования окраски необходимо сначала синтезировать фермент, кодируемый геном *A*, а затем под действием фермента, кодируемого геном *B*, образуется пигмент. В одной родительской линии присутствовали только гены *A*, в другой — только *B*. Образование пигмента у родительских растений не происходило. Когда среди потомков встречались растения, получившие оба доминантных гена *A* и *B*, синтез пигмента был возможен и наблюдалась окраска.

Еще одним примером может служить развитие слуха у человека. Для нормального слуха в генотипе должны присутствовать ген *D*, который кодирует развитие улитки, и ген *E*, отвечающий за разви-

тие слухового нерва. Очевидно, что люди, несущие в генотипе dd или ee , будут глухими. Из законов наследования для дигибридного скрещивания следует, что глухие родители могут иметь детей с нормальным слухом, например, $DDee \times ddEE$ или $Ddee \times ddEe$, а у нормально слышащих родителей могут при определенном сочетании генотипов родиться глухие дети, например, $DdEe \times DdEe$. В действительности, нормальный слух обусловлен взаимодействием 25 пар неаллельных генов (генной сетью), и если человек окажется рецессивной гомозиготой хотя бы по одному из них, следствием будет глухота.

Явление, противоположное комплементарности, называется эпистаз. Оно заключено в том, что один ген подавляет проявление другого.

Например, у кур доминантный ген C определяет синтез пигмента, а доминантный аллель другого гена I подавляет его действие (является супрессором). Таким образом, куры с генотипом — CI имеют белое оперение, а с генотипом Ci — пестрое.

Гены, подавляющие действие других неаллельных генов, называются супрессорами («подавителями»). Они могут быть как доминантными, так и рецессивными, например, $A-B-$ или $bbA-$ (доминантный или рецессивный эпистаз). Проиллюстрировать доминантный эпистаз можно на примере наследования окраски у свиней. При скрещивании черных и белых свиней из разных пород в первом поколении (F1) появляются белые потомки. Их скрещивание между собой приводит к появлению белых (12/16), черных (3/16) и красных (1/16) поросят. Все белые поросята имеют минимум один доминантный ген-супрессор I . Черные поросята гомозиготны по рецессивному аллелю i , не препятствующему формированию окраски, и несут доминантный аллель E , детерминирующий образование черного пигмента. Красные поросята (ii^+ee) лишены доминантного гена-супрессора I и доминантного гена, определяющего черную окраску (рис. 1.16, см. цв. вклейку).

У человека примером эпистаза может служить так называемый «бомбейский феномен». У женщины, получившей от матери ген I^B , фенотипически определялась I группа крови (0). При детальном обследовании было показано, что синтез агглютиногена В был подавлен редким рецессивным геном, оказавшимся в гомозиготном состоянии. Бомбейский феномен встречаются среди индусов, живущих

в окрестностях Бомбея (в настоящее время Мумбаи), с частотой 1:13000.

При полимерии гены, кодирующие один и тот же признак, находятся в разных локусах, при этом чем больше доминантных генов, тем более выражен признак. Такие признаки называют полигенными. По полигенному типу чаще всего наследуются признаки, меняющиеся непрерывно; у человека — рост, масса тела, величина артериального давления, цвет кожи и т.д. Так, пигментация кожи у человека определяется пятью или шестью полимерными генами. Дети, рожденные в смешанных браках между выходцами из Африки, имеющими темный цвет кожи (у них преобладают доминантные аллели), и представителями белой расы со светлой кожей (носителями рецессивных генов), отличаются более светлым цветом кожи, чем темнокожий родитель (мулаты). А дети мулатов могут иметь любой цвет кожи — от темного до белого (рис. 1.17, см. цв. вклейку). При полигенном наследовании можно наблюдать порог — признак проявляется только при наличии некоторого минимального числа доминантных генов.

Помимо перечисленных следует упомянуть и другие виды взаимодействия и свойства генов.

Эффект положения проявляется в изменении активности гена под влиянием близлежащих генов других аллелей, при перемещении их в результате хромосомных перестроек в другую среду. Например, при перемещении гена в область гетерохроматина (неактивную часть генома) его активность снижается. Так, у гетерозигот вследствие эффекта положения, затронувшего доминантный ген, будет наблюдаться фенотип рецессивного. Либо, наоборот, «молчащий» ген перемещается в активно транскрибируемую область генома. Эффект положения может проявляться при некоторых видах рака.

Если один ген может контролировать работу других генов, то он контролирует проявление сразу нескольких признаков. Такое множественное действие называется плейотропией. Например, при некоторых наследственных заболеваниях достаточно нарушения лишь в одном звене длинной метаболической цепочки, чтобы возникло тяжелое поражение: мутации в генах, определяющих синтез фибриллина и коллагена, приводят к нарушению свойств соединительной ткани. Поскольку соединительная ткань входит в состав всех органов

и тканей, роль этих мутаций в развитии наследственных заболеваний соединительной ткани очевидна.

Пенетрантность — вероятность проявления гена у его заведомых носителей. Если фенотипическое проявление наблюдают у всех носителей, говорят о полной, 100-процентной пенетрантности. Однако при многих заболеваниях такого не происходит, а наблюдается неполная пенетрантность. В этих случаях говорят о предрасположенности (к диабету, шизофрении, сердечно-сосудистым заболеваниям и пр.); даже носитель соответствующего гена может быть здоров. Современные методы диагностики позволяют во многих случаях выявить носительство дефектных генов.

Экспрессивность гена характеризует разную степень выраженности заболевания при одном и том же генотипе.

Примером сложного взаимодействия является наследование резус-фактора крови человека. Резус-положительная группа крови определяется присутствием на поверхности эритроцитов особой группы антигенов. Они имеют сложную структуру, их синтез обусловлен тремя доминантными генами. Однако на самом деле проявление признака носит более сложный характер: один из трех генов является определяющим, но наличие двух других в доминантном или рецессивном варианте влияет на его экспрессию. Иными словами, хотя генетика системы резус-фактор сложна, в целом, признак резус-положительности является доминантным, а резус-отрицательности — рецессивным.

Если оба супруга резус-отрицательные, ребенок тоже родится резус-отрицательным. Если один родитель резус-отрицательный, а другой резус-положительный, то ребенок будет резус-положительным в случае гомозиготного носительства, и как резус-положительным, так и резус-отрицательным, если резус-положительный родитель гетерозиготен (рис. 1.18, см. цв. вклейку).

Различия в резус-факторе супругов могут быть причиной заболеваний новорожденных (данный вопрос будет рассмотрен во второй части).

Было замечено, что закон независимого расщепления нередко нарушается и некоторые признаки наследуются совместно (сцепленное наследование). Это происходит в тех случаях, когда гены, определяющие данные признаки, находятся в одной хромосоме. В этом случае при образовании гамет они окажутся в одной клетке и произойдет их одновременная передача потомству.

Рассмотрим, как передаются аллельные гены *A* и *B*, расположенные в одном локусе гомологичных хромосом, и аллельные гены *C* и *D*, расположенные в другом локусе тех же хромосом. При независимом расщеплении признаков у потомства возможны варианты *AC*, *AD*, *BC*, *BD*. Но благодаря сцепленному наследованию реализуются только варианты *AC* и *BD*.

Однако и из этого исключения, в свою очередь, тоже есть исключение. Его причина — кроссинговер, описанный в предыдущем разделе. Благодаря тому что возможен обмен между гомологичными хромосомами, гены *A* и *B* либо *C* и *D* могут поменяться местами, и во вновь образованных хромосомах получим новые сочетания: *AD* и *BC*.

Знание законов генетики помогает и при решении житейских вопросов.

Допустим, у темноволосых родителей с карими глазами рождается голубоглазый светловолосый ребенок. Возможно такое? Безусловно, ведь темный цвет глаз и волос — доминантные признаки, и в данном случае родители — гетерозиготы. А вот обратная ситуация практически невозможна, точнее, вероятность ее крайне низка. Отцовство можно установить и по группе крови, но здесь только отрицательный ответ будет достоверным — ведь очень много мужчин имеют одинаковую группу крови.

Для установления отцовства может применяться современный метод анализа ДНК. Сущность его будет описана в разделе, посвященном лабораторным методам. А применимость для данной конкретной задачи основана на тех же законах классической генетики.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие гены называют аллельными? Какие состояния их вам известны?
2. Какова цель проведения анализирующего скрещивания?
3. Согласно какому закону наследуются неаллельные гены? Всегда ли выполняется этот закон?
4. В чем выражается взаимодействие генов? Какие типы взаимодействия генов вам известны?

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Наследственность и изменчивость — противоположные явления, которые изучает генетика. Передача признаков по наследству призвана сохранять их в последующих поколениях, а изменчивость приводит к появлению новых вариантов.

Существует несколько классификаций изменчивости. Согласно одной из них, изменчивость бывает групповая и индивидуальная. Групповая изменчивость отражает различия между популяциями, этносами, расами. Представители европеоидной расы в целом отличаются от представителей, например, негроидной цветом кожи, характерными чертами лица и другими признаками. Европейцу, не общающемуся с африканцами, все они кажутся похожими; то же происходит с восприятием европейцев африканцами или представителями монголоидной расы. Индивидуальная изменчивость отражает различия между отдельными особями. Благодаря проявлению индивидуальной изменчивости как совокупности признаков, каждый из нас узнает в толпе друга, хозяйка находит в стаде свою корову, владельцы собак, даже одной и той же породы, не перепутают своих любимцев.

По другой классификации, изменчивость можно классифицировать как ненаследственную (фенотипическую, модификационную) и наследственную (генотипическую) (рис. 1.19).



Рис. 1.19. Типы изменчивости

Французский естествоиспытатель Ж.Б. Ламарк считал, например, что каждый орган можно развить посредством упражнений и приобретенные таким образом свойства перейдут потомкам. Однако фенотипическая изменчивость, согласно представлениям классической генетики, не закрепляется в половых клетках и не может передаваться потомству. Именно поэтому, в рамках современных представлений, выражение «генетическая память» не имеет реального смысла: память отражает события, произошедшие в течение человеческой жизни, которые, согласно представлениям классической генетики, не влияют на генетический аппарат.

Часто проявления фенотипической изменчивости являются обратимыми, поэтому ее называют еще и адаптационной изменчивостью. Примером адаптационной изменчивости является загар. Под воздействием солнечных лучей в коже образуется меланин, выполняющий и защитную роль. Однако наступает зима, и мы снова становимся «бледнолицыми».

Проявления модификационной изменчивости происходят на фоне определенного генотипа. Два человека могут рядом загорать на пляже, но у одного будет солнечный ожог, а у другого кожа приобретет красивый бронзовый цвет.

Шерсть у собаки, живущей зимой в будке, будет более густой, чем у ее комнатных собратьев (рис. 1.20, см. цв. вклейку). Однако на состоянии шерсти щенков не скажется, была ли собака перед оплодотворением более «лохматой» или нет. Какой будет у него шерсть, зависит от генотипа родителей и от тех генов, которые он получит.

Пределы, в которых может варьировать изменение признака, называют нормой реакции.

Наследственные заболевания являются одним из аспектов проявления изменчивости, поэтому при диагностике крайне важно определить, имеет ли данный признак генетическую природу или он появился под воздействием внешних обстоятельств. Можно привести такой пример. Девушка с нормальным слухом, дочь глухих родителей (изучив предыдущий раздел, мы знаем, что это вполне возможно), решила выйти замуж за молодого человека, также страдающего глухотой; ее интересовал риск глухоты у будущих детей. Во время консультации выяснилось, что молодой человек оглох после перенесенного в детском возрасте инфекционного заболевания (т.е. признак является приобретенным). Таким образом, риск для потомства оказывается таким же, как в случае брака с нормально слышащим человеком.

В связи с этим следует остановиться на понятии «фенокопия». Речь идет о признаках, которые возникают под действием факторов внешней среды; не являясь наследственными, они копируют генетически обусловленный признак.

Существуют и генокопии, когда один и тот же признак или группа признаков обусловлены разными генетическими причинами; пример: расщелина верхней губы и нёба — дефект может быть вы-

зван мутациями в различных генах, а также иметь негенетическую причину.

Для генетиков наибольший интерес имеет генотипическая или наследственная изменчивость. Она может быть, в свою очередь, комбинативной и мутационной. О комбинативной изменчивости мы уже упоминали. Случайной является «тасовка» генетического материала между гомологичными хромосомами в кроссинговере, случайно происходит распределение гомологичных хромосом по дочерним клеткам при образовании гамет, и, наконец, случайно встречаются половые клетки родителей при оплодотворении. Это обеспечивает практически неограниченное число генотипов в потомстве. Именно комбинативная изменчивость является причиной того, что «на детях гениев природа отдыхает». Каким бы удачным ни было сочетание генов — оно, скорее всего, нарушится в последующих поколениях.

Оценим «размах» комбинативной изменчивости. Если рассмотреть только образование гамет и независимое расхождение хромосом, то для каждого индивида возможное число вариантов составит 2^{23} степени, или 8×10^6 вариантов, а для супружеской пары — соответственно 2^{46} или 64×10^{12} вариантов, и это только нижняя граница оценки. Это значение почти в 10 тыс раз превосходит численность населения Земли.

Мутационная изменчивость связана с возникновением изменений в ДНК. О типах мутаций будет идти речь в следующих разделах. Пока отметим, что практически все мутации являются вредными и только ничтожная их доля может оказаться полезной для эволюции.

Именно наследственная изменчивость рассматривается как механизм осуществления естественного отбора. В задачу нашего курса не входит обсуждение теории Ч. Дарвина. Отметим лишь, что в рамках теории естественного отбора невозможно объяснить видообразование, связанное с необходимостью одновременного включения многих генов, не существовавших ранее. Например, для того, чтобы позвоночные могли выйти на сушу, у них одновременно должны измениться система дыхания, появиться конечности вместо плавников и пр. Тем не менее принцип естественного отбора объясняет адаптацию внутри одного вида либо взаимодействие видов.

Классический пример — изменение окраски крыльев у бабочек (рис. 1.21). В начале XIX в. в промышленных городах Англии в качестве топлива стали использовать каменный уголь. На почерневших стволах деревьев и закопченных поверхностях бабочки со светлыми крыльями были хорошо заметны и стали легкой добычей птиц. Бабочки с черными крыльями размножились и вытеснили своих собратьев с серыми крыльями. Спустя некоторое время на трубы промышленных предприятий были установлены дымоуловители, и уже серые бабочки получили преимущество и вновь расплодилось.



Рис. 1.21. Наследственная изменчивость (индустриальный меланизм у бабочки березовой пяденицы)

В данном примере важно понимать, что это не крылья бабочек потемнели, а потом посветлели под воздействием копотти; объяснение заключается в другом. В популяции имеется некоторая доля особей, которые по своим признакам отличаются от основной массы. При изменении условий это меньшинство получит селективное преимущество и вытеснит менее приспособленных. Однако гены, определяющие весь спектр признака, не обязательно исчезают из популяции.

Признаки могут меняться дискретно (группа крови; количество пальцев на руках и пр.) или непрерывно (рост, масса тела, цвет волос и пр.). Среднее значение — наиболее часто встречающееся значение, а ширина характеризует вариации значений признака. Заметим, что определение границ нормы для непрерывно меняющегося признака в некоторой степени условно (рис. 1.22).

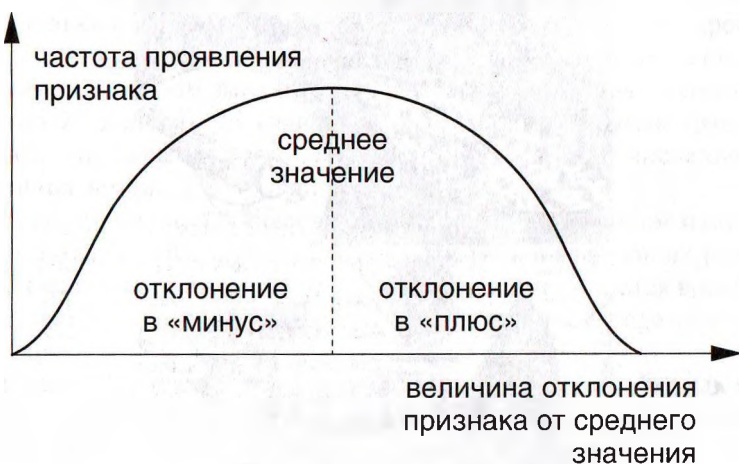


Рис. 1.22. Вариационная кривая нормального распределения (норма реакции)

Можно выделить разные типы отбора.

Стабилизирующий отбор направлен на сохранение средних значений, «отсекает» уклонения от нормы (рис. 1.23, см. цв. вклейку).

Движущий (направленный) отбор направлен на сдвиг среднего значения признака или свойства в популяции и появление новой оптимальной средней величины, соответствующей изменившимся условиям (рис. 1.24, см. цв. вклейку).

Дизруптивный отбор направлен против особей, имеющих среднюю выраженность признака, которая перестала соответствовать изменившейся среде, в результате возникает разрыв нормы реакции и образование двух новых средних норм (рис. 1.25, см. цв. вклейку).

Более сложный случай — дестабилизирующий отбор, когда селекция по одному (нескольким) признакам приводит к столь существенному изменению строго стабилизированных в предшествующей эволюции функций, что представляется возможным говорить об их дестабилизации. Примером может служить так называемая доместикация лисиц. Перед селекционерами была поставлена задача провести работу по изменению поведения лисиц в звероводческих совхозах таким образом, чтобы обеспечить их дружелюбность по отношению к персоналу. В ходе отбора, наряду с изменениями в поведении, в линиях доместизируемых лисиц возник еще ряд морфологических изменений, не встречающихся в неселекционируемой по поведению популяции: неизвестные ранее типы пегостей с различным характером наследования — от типично доминантного с полной пенетрантностью до неполно доминантных с неустойчивым проявлением, нехарактерные для серебристо-черных лисиц локальные изменения окраски волоса (бурые пятна). Особенно характерно появление лисиц, у которых в молодом возрасте (2–2,5 мес) уши висят, как у домашних собак, чего не наблюдают у лисиц в норме. Изменения коснулись также некоторых кариотипических характеристик. Таким образом, при селекции по поведению наблюдался дестабилизирующий эффект отбора по другим признакам.

Если на популяцию не действуют факторы отбора, она находится в равновесном состоянии, т.е. соотношение генов в ней с поколениями не меняется. Рассмотрим это на простейшем примере, когда в популяции с равной частотой встречаются гены A и a (например, в описанных экспериментах Менделя): $\frac{1}{2}A + \frac{1}{2}a$. Во втором поколении соотношение генотипов будет: $\frac{1}{4}AA + \frac{1}{2}Aa + \frac{1}{4}aa$. Скрещивание между ними возможно в следующих вариантах (табл. 1.4).

Таблица 1.4. Потомство свободно скрещивающейся популяции, имеющей в генофонде аллели A и a в соотношении 1:1

Самец×самка	Частота	Потомство		
$AA \times AA$	$\frac{1}{4} \times \frac{1}{4}$	$\frac{1}{16} AA$		
$AA \times Aa$	$\frac{1}{4} \times \frac{1}{2}$	$\frac{1}{16} AA$	$\frac{1}{16} Aa$	
$AA \times aa$	$\frac{1}{4} \times \frac{1}{4}$		$\frac{1}{16} Aa$	
$Aa \times AA$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{4}$	$\frac{1}{16} AA$	$\frac{1}{16} Aa$	
$Aa \times Aa$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$	$\frac{1}{16} AA$	$\frac{1}{8} Aa$	$\frac{1}{16} aa$
$Aa \times aa$	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{4}$		$\frac{1}{16} Aa$	$\frac{1}{16} aa$
$aa \times AA$	$\frac{1}{4} \times \frac{1}{4}$		$\frac{1}{16} Aa$	
$aa \times Aa$	$\frac{1}{4} \times \frac{1}{2}$		$\frac{1}{16} Aa$	$\frac{1}{16} aa$
$aa \times aa$	$\frac{1}{4} \times \frac{1}{4}$			$\frac{1}{16} aa$
Всего		$\frac{4}{16} AA$	$\frac{8}{16} Aa$	$\frac{4}{16} aa$

После суммирования получится то же соотношение, что и в предыдущем поколении.

В 1908 г. английский математик Дж. Харди и австрийский врач В. Вайнберг независимо друг от друга сформулировали закон о постоянстве частот генов от поколения к поколению. Он гласит: если в популяции бесконечно большого размера, в которой не действует отбор, не идет мутационный процесс, отсутствует обмен особями с другими популяциями, не происходит дрейфа генов, все скрещивания случайны, то частоты генотипов по какому-либо гену будут поддерживаться постоянными из поколения в поколение.

Рассмотрим случай двух аллелей.

Если частота аллеля A равна p , а частота аллеля a равна q (очевидно, что $p + q = 1$), соотношение генотипов в популяции будет $p^2 AA + 2pq Aa + q^2 aa = 1$. Отметим, что p^2 — доля гомозигот по аллелю A , q^2 — доля гомозигот по альтернативному аллелю a , $2pq$ — доля гетерозигот.

Это соотношение легко получить из таблицы (табл. 1.5).

В более сложном случае, когда имеется несколько аллелей (A, B, C и т.д.), следует рассматривать соотношение вариантов сочетаний AB, AC, BC и т.д.

Таблица 1.5. Соотношение генотипов при неравной частоте встречаемости аллельных генов

♀/♂	pA	qa
pA	p^2AA	$pqAa$
qa	$pqAa$	q^2aa

Допустим, какое-то заболевание определяется наличием аллельного гена a , является рецессивным и встречается в популяции с частотой $1:10000$, т.е. $q^2 = 1/10000$. Это означает, что доля q^2 гомозиготных носителей равна $0,0001$ ($q = \sqrt{1/10000}$). Нетрудно определить, что частота гена q при этом составит $0,01$; $p = 0,99$ ($p = 1 - q$), а доля гетерозиготных носителей, т.е. практически здоровых людей, с генотипом Aa составит $2pq$, или $20,99 \times 0,01 = 0,0198$, то есть почти 2% популяции.

Данный пример наглядно доказывает бессмысленность негативной евгеники, о которой говорилось ранее. Это звучит чудовищно, но даже если уничтожить или стерилизовать всех больных — $0,01\%$ населения, останется почти 2% здоровых носителей дефектного гена. И в следующем поколении в браке между ними вновь почти с такой же вероятностью могут появиться больные дети.

Если носители определенных генотипов имеют преимущество, будет происходить дифференциальное воспроизведение: они оставят больше потомства, и частота соответствующих генов в популяции будет увеличиваться.

Примером может служить серповидно-клеточная анемия (одна измененная аминокислота приводит к тому, что одна из цепей гемоглобина дефектна). Гетерозиготы более устойчивы к малярии, поэтому данное заболевание распространено в тех странах Африки и Средиземноморья, где малярия представляет серьезную опасность.

Существует сильное давление против гомозигот aa , страдающих анемией, и слабое — против гомозигот AA .

Закон Харди–Вайнберга действует в больших популяциях. В небольших изолированных группах возникает дрейф генов — появление случайных изменений. Например, велика вероятность случайной утраты отдельных аллелей, не связанной с отбором, что «обедняет» генофонд. Дрейф генов можно сравнить с потерей фамилии в семьях, где рождаются девочки; выходя замуж, они берут фамилию мужа. Рождение мальчика или девочки практически равновероятно, однако в малых выборках (в условиях одной семьи с

небольшим количеством детей) в силу случайности могут родиться только девочки, и равновесие нарушится.

Одним из крайних проявлений дрейфа генов является «эффект родоначальника». Начало изолированной популяции могут дать носители определенных аллелей, которые закрепятся в потомстве. Поэтому разные группы, даже принадлежащие к одному виду, но изолированные друг от друга географически или в силу других причин, будут различаться.

Если в популяцию попадают новые гены, ее изменчивость возрастает. Миграция населения, ослабление религиозных и социальных барьеров усиливают этот процесс.

Следует сказать о родственных браках (инбридинг). Такие браки приводят к отклонению от соотношения Харди–Вайнберга. Так как у близких родственников с большей вероятностью имеются одинаковые аллели, у них с большей же вероятностью могут родиться дети, гомозиготные по дефектным генам. Случайная встреча двух носителей дефектных аллелей является редким событием, но в близкородственных браках эта вероятность выше. Чем реже встречается заболевание, тем большая доля больных детей рождена в близкородственных браках. Так называемые инцестные браки (между братьями и сестрами, родителями и детьми, имеющими 50% общих генов), как правило, запрещены либо законом, либо обычаями.

С изменчивостью связано понятие полиморфизма. Он выражается в многообразии генотипов и является основой генетического полиморфизма. На молекулярном уровне под генетическим полиморфизмом подразумевают наличие небольших, совместимых с жизнью, структурных отклонений в молекуле ДНК и, следовательно, в молекуле белка.

Фенотипический полиморфизм — многообразие нормальных и патологических признаков и фенотипов, выявляемых на любых уровнях дискретности организма: молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном.

В медицине полиморфизм подразумевает различия в клинической картине одного и того же заболевания у разных больных. Клинический полиморфизм является центральной медицинской проблемой, с которой сталкивается врач любой специальности, проводящий прием пациентов. И именно на этой уникальности отдельного индивида основан принцип «Лечить не болезнь, а больного».

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какова биологическая роль изменчивости?
2. Какие критерии лежат в основе классификации изменчивости?
3. Каковы причины возникновения комбинативной изменчивости?
4. Перечислите формы естественного отбора. Каково их эволюционное значение?
5. Сформулируйте закон Харди–Вайнберга. При каких условиях он проявляется?
6. Что такое «дрейф генов»? В каких популяциях он происходит?
7. Какие браки считают инцестными? В чем их опасность?
8. Какие формы полиморфизма вам известны? На каких уровнях дискретности они проявляются?

МУТАЦИИ И МУТАГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Любой процесс, к сожалению, не обходится без сбоев. В генетике такие сбои приводят к мутациям. Мутация — внезапное изменение генетической информации. Мутации могут происходить в соматических и половых клетках. Если мутации происходят в половых клетках, они могут передаваться по наследству и быть причиной наследственных заболеваний (генеративные мутации). Мутации соматических клеток (соматические мутации) могут передаваться дочерним соматическим клеткам. Процесс возникновения мутаций называют мутагенезом.

В зависимости от уровня проявления мутации делят на генные, хромосомные и геномные (числовые).

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

Генные мутации обусловлены изменениями на молекулярном уровне и затрагивают структуру ДНК отдельных генов. Чаще всего возникают мутации, связанные со сдвигом рамки считывания (80% от общего числа генных мутаций). Они возникают вследствие выпадения или вставки в каком-либо участке нуклеотидной последовательности.

Для иллюстрации мы используем текст из трехбуквенных слов:

– *вот лес бук вяз дуб ивы тут был пал дым шел три дня.*

Если, например, произойдет вставка лишнего нуклеотида (буквы) между четвертым и пятым кодоном (словом):

– *вот лес бук вяза дуб ивы тут был пал дым шел три дня,*

последующий текст превратится в бессмыслицу:

– *вот лес бук вяза ду бив ыту тбы лпа лды мше лтр идн я.*

И, наоборот, выпадение буквы в пятом слове (делеция нуклеотида в пятом кодоне), также приведет к потере смысла текста:

– *вот лес бук вяз дби выт утб ылл алд ьмиш елт рид ня.*

Иными словами, все триплеты, начиная с пятого, будут заменены, и ген утратит нормальную функцию.

Другая группа генных мутаций связана с заменой оснований:

– *вот лес бук воз дуб ивы тот бал пел дом пел три дня;*

– *вот лес бук вям дуб ивы тут был пал рым шел три дня.*

Текст может изменить смысл, может стать бессмысленным. Из-за вырожденного характера триплетного кода в ряде случаев замена оснований может не отразиться на структуре белка. В самом деле, если в кодоне ГЦУ нуклеотид У, стоящий на третьем месте, заменить на Ц, в итоге все равно будет закодирована аминокислота аланин. Однако чаще всего замена оснований окажется значимой. В том же кодоне ГЦУ замена стоящего на втором месте нуклеотида Ц на У приведет к тому, что на заданное место вместо аланина встроится валин. Такие мутации называют миссенс-мутации. Существует еще одна разновидность — нонсенс-мутации, когда образуется стоп-кодон, дающий команду на прекращение считывания информации и синтеза белка.

Именно генные мутации (если они возникают в половых клетках родителей) являются причиной большинства наследственных заболеваний.

Следующий тип мутаций — перестройки хромосом (хромосомные aberrации). Они отличаются большим разнообразием. Хромосомные перестройки можно наблюдать в световой микроскоп в метафазе митоза, когда компактизация хроматина достигает 10^4 .

В зависимости от стадии клеточного цикла, в течение которой они образовались, aberrации хромосом делят на хромосомные (рис. 1.26) и хроматидные (рис. 1.27).

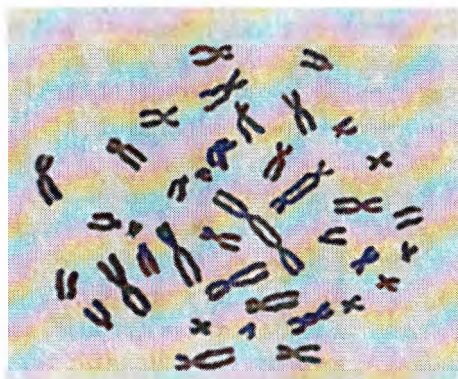


Рис. 1.26. Микрофотографии метафазных пластинок с различными типами хромосомных aberrаций: дицентрики и парные фрагменты

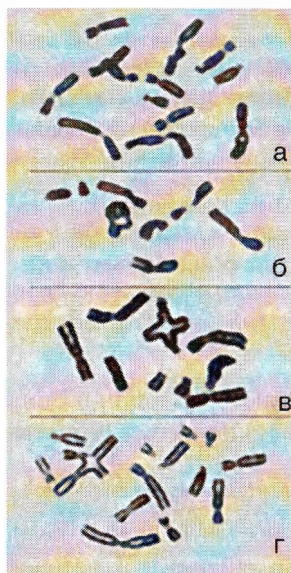


Рис. 1.27. Микрофотографии фрагментов метафазных пластинок с различными типами хроматидных aberrаций: внутривлецевые (а) и межвлецевые (б) внутривхромосомные обмены; симметричный (в) и асимметричный (г) межхромосомные хроматидо-хроматидные обмены

В стадии G_2 хромосома состоит из двух нитей — хроматид. Если в одной из хроматид произойдет разрыв, оторвавшийся фрагмент благодаря притяжению между сестринскими хроматидами на метафазной пластинке будет лежать рядом с основной частью хромосомы. Эти aberrации так и называют — хроматидные разрывы. Могут быть затронуты два участка одной и той же или разных хроматид. Концы фрагментов могут воссоединиться и образовать разнообразные структуры.

Теория «разрыв–воссоединение» является крайне упрощенной схемой. Реально образование aberrаций хромосом происходит в результате сложных генетических процессов.

Хромосомные aberrации образуются в стадии G_1 , когда хромосома состоит из одной хроматиды. После прохождения стадии синтеза ДНК (S) число хроматид удваивается. Соответственно, одиночный разрыв становится парным фрагментом. Обмен участками после повреждения двух хромосом приведет к возникновению либо транслокации (если обе вновь образованные хромосомы содержат по центромере), либо дицентрика — хромосомы с двумя центромерами (если обе центромеры оказались в одной вновь образованной хромосоме) — сопровождающегося парным фрагментом. В первом случае обмен будет симметричным, во втором — асимметричным. К асимметричным aberrациям относят также кольца, возникшие в результате повреждения двух участков одной хромосомы. Обмены, хромосомные и хроматидные, бывают полные (если все разорванные концы воссоединяются) и неполные.

Из-за нарушения процесса деления образуются клетки с геномными мутациями. Изменение числа хромосом может быть обусловлено анеуплоидией (одной или несколькими избыточными или недостающими хромосомами) либо полиплоидией.

В норме соматические клетки имеют диплоидный набор хромосом (46 для человека, 8 для дрозофилы, 64 для лошади и пр.). Полиплоидия может возникнуть, если удвоение генетического материала произошло, но клетка по каким-то причинам не поделилась на две дочерние. В результате клетка будет содержать избыточное количество ДНК, кратное гаплоидному. Интересно, что полиплоидные растения чаще бывают более устойчивыми и мощными, чем их родительские формы (рис. 1.28, см. цв. вклейку). У человека же поли-

плоидия приводит к развитию тяжелых пороков, несовместимых с жизнью.

Соматические мутации могут приводить к нарушению функции или гибели клеток. Если в результате нарушений клетка гибнет, это, как правило, не отражается на дальнейшей судьбе ткани, организма и т.д. Разумеется, если произойдет массовая гибель клеток (например, клеток красного костного мозга или кишечного эпителия после облучения в дозах в несколько зиверт), разовьется тяжелое поражение.

Но значительно опаснее, если в результате соматической мутации произойдет злокачественное перерождение клетки. В настоящее время доказанной считается моноклональная природа опухолей, т.е. опухоль развивается из одной-единственной трансформированной клетки. Следует отметить, что индуцированные опухоли ничем не отличаются от спонтанных, и нельзя точно утверждать, что заболевание у данного человека вызвано действием вредных факторов. Такое действие выявляется не на индивидуальном уровне, а при сравнении групп, в эпидемиологических исследованиях. Это относится и к врожденной патологии.

При определенных формах рака выявлены хромосомные нарушения, и они могут использоваться при цитогенетической диагностике данных форм рака.

Причиной генетической патологии также могут быть все типы мутаций. Мутации в отдельных генах приводят к нарушениям в синтезе необходимых белкам обменных процессах. Перестройки хромосом и числовые мутации связаны с дисбалансом генов. Генные болезни встречаются с частотой примерно 30 на 1000 новорожденных. Частота хромосомных болезней в популяции — до 10 (7–8) на 1000 новорожденных. Однако на долю хромосомных аномалий приходится до 50% спонтанных аборт. Иначе говоря, происходит отбор еще до рождения.

Мутации могут быть спонтанными и индуцированными. Спонтанные мутации возникают случайно, чаще всего они являются следствием нарушения нормальных генетических процессов в клетках, таких как репликация, репарация и др.

Причиной индуцированных мутаций могут быть различные мутагенные факторы — физические воздействия (ионизирующая радиация и др.), но в первую очередь — химические вещества, а также био-

логические факторы. После того как мутация возникла, для дальнейшей судьбы клетки причина ее появления уже не имеет значения: «мутации не имеют памяти».

Сделав молекулу ДНК двунитевой с жестко заданным принципом комплементарности, природа позаботилась о поддержании сохранности генетического материала и обеспечила возможность репарации. То есть наша инструкция «Как построить белок» написана в двух экземплярах. Действительно, если произойдет нарушение, поврежденный участок узнают ферменты, ответственные за поддержание структуры ДНК, он будет вырезан, и на другой нити будет синтезирована новая, «правильная» последовательность ДНК (рис. 1.29). Нельзя исключить и вероятность ошибки, когда будет вырезан «правильный» участок. Сложнее обстоит ситуация с репарацией двунитевых разрывов. Именно поэтому, например, виды радиации с высокой плотностью ионизации, вызывающие преимущественно двунитевые разрывы, обладают в несколько раз большей повреждающей способностью, чем рентгеновское излучение.

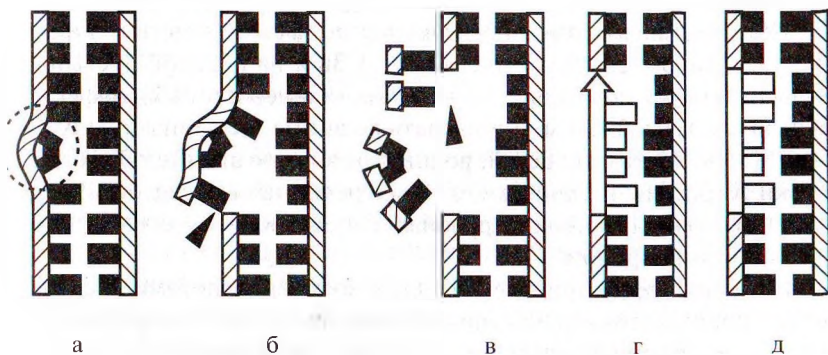


Рис. 1.29. Схема репарации ДНК: а — поврежденная молекула ДНК; б — эндонуклеаза разрывает поврежденную нить ДНК; в — эндонуклеаза «вырезает» поврежденный участок; г — ДНК-полимераза по принципу комплементарности синтезирует новый фрагмент ДНК на месте разрушенного; д — лигаза «сшивает» концы вновь синтезированного участка с основной нитью ДНК

Радиационный мутагенез является наиболее изученным. В 1927 г. Г. Меллер обнаружил мутации у потомков облученных дрозофил. На самом деле, за 2 года до этого наши ученые, Г.А. Надсон и Г.С. Филиппов, обнаружили наследственную передачу вновь приобретенных признаков после облучения дрожжей, но это открытие не получило должной оценки, как это не раз случалось. Лишь после опытов Г. Меллера мутагенное действие ионизирующих излучений становится предметом исследований в области радиационной генетики во всем мире.

К учету генетических последствий облучения обратились в 1950-х, когда после бомбардировок Хиросимы и Нагасаки облучению подверглось большое количество людей, и стало понятно, что нормирование должно касаться не только профессионалов, работающих с источниками излучений, но и населения. Для этого начиная с 1950-х гг. в США с привлечением лабораторий-соисполнителей был выполнен многолетний дорогостоящий проект под названием «Грандиозная мышь». Первоначально планировали использовать 1 млн животных, но впоследствии оказалось использовано 7 млн. Эти эксперименты оказались очень важны для определения генетических последствий облучения — все-таки у человека больше общего с мышью, чем с дрозофилой.

«Удваивающая» доза, определяемая по частоте генетических дефектов у потомков, составляет около 1 Зв и на порядок превышает «удваивающую» дозу для соматических (канцерогенных) эффектов. В этой связи необходимо принимать во внимание данные, полученные при обследовании детей, родившихся после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, а также результаты обследования популяций, проживающих в районах с повышенным естественным радиационным фоном.

Изучение состояния здоровья двух поколений потомков сотрудников предприятия «Маяк», подвергавшихся до зачатия хроническому облучению при осуществлении профессиональной деятельности, не выявило никаких изменений в показателях, по сравнению со средними для населения.

Для примера рассмотрим риск развития генетической патологии в первом и втором поколениях в гипотетической ситуации проживания на радиационно загрязненной территории. В табл. 1.6 приведены значения в пересчете на 1 Гр — это доза, в 1000 раз превышающая предельно допустимую годовую дозу облучения населения. Как вид-

но из таблицы, даже при таких уровнях риск появления генетических эффектов не превысит 1% от спонтанного уровня.

Таблица 1.6. Оценка генетического риска облучения

Группа заболеваний	Спонтанная частота на 1 млн новорожденных	Риск на 1 Гр на 1 млн потомков	
		1 поколение	2 поколение
Менделирующие аутосомно-доминантные +X-сцепленные	16 500	~750–1500	~1300–2500
аутосомно-рецессивные	7500	0	0
Хромосомные	4000	Вошли в группу аутосомно-доминантные+X-сцепленные и врожденные аномалии	
Мультифакториальные хронические (частота в популяции) врожденные аномалии	650 000	~250–1200	~250–1200
	60 000	~2000	~2400–3000
Всего	738 000	~3000–4700	~3950–6700
Всего на 1 Гр, % от спонтанного уровня		~0,41–0,64	~0,53–0,91

Низкая частота наследственных заболеваний у потомков облученных родителей находит свое объяснение. Предполагают, что повреждения в половых клетках возникают, но благодаря отбору происходит их элиминация еще до диагностирования беременности. Таким образом, природа ставит блок на пути возникновения аномалий.

Появление врожденных пороков развития у детей, облученных внутриутробно, возможно только при дозах свыше 100 мЗв.

Представляют интерес результаты, полученные белорусскими учеными. В январе 1987 г. (спустя 9 мес после аварии на ЧАЭС) в некоторых районах Белоруссии, в том числе в Минске, было отмечено повышение частоты рождения детей с синдромом Дауна. Это наследственное заболевание, связанное чаще всего с нерасхождением хромосом (о нем будет рассказано в следующей главе). Авторы достаточно осторожно подошли к вопросу о возможной причинной связи

между действием радиации и генетическими эффектами: так, они не нашли корреляции между возможной дозой облучения будущих родителей в разных районах и частотой рождения детей с этой генетической патологией. Спустя несколько лет в продолжение исследований в этом направлении была показана цикличность повышения частоты новорожденных с синдромом Дауна, и именно на январь 1987 г. пришелся один из локальных пиков.

В природе известны десятки миллионов, а в промышленности — около 60 тыс химических соединений. На основании данных только об их структуре нельзя сказать, какие из них являются мутагенами. При химическом мутагенезе мутагенами могут быть не сами вещества, а продукты их метаболизма. В отличие от достаточно хорошо изученных в количественном отношении зависимостей радиационных эффектов от дозы облучения, данные по химическому мутагенезу не столь систематичны.

Из биологических факторов можно назвать вирусы и бактерии, некоторые вакцины, стероидные гормоны. В связи с развитием методов молекулярной биологии обратили внимание на потенциальную опасность фрагментов ДНК.

С 60-х гг. прошлого века исследователями в Ленинградском университете проводились эксперименты, доказавшие роль нервной системы в контроле частоты хромосомных aberrаций в соматических клетках (роговице глаза) у мышей. В дальнейшем был обнаружен мутагенный эффект феромонального стресса у мышей: оказалось, что запах взрослого самца при однократном воздействии повышает частоту цитологических нарушений в сперматогенезе у молодых самцов, увеличивает частоту аномальных сперматозоидов и доминантных летальных мутаций. При этом важно, что речь идет уже о мутациях не в соматических, а в генеративных клетках — при сперматогенезе. Другой группой ученых в Новосибирске было показано, что стресс у мышей, вызываемый некоторыми физическими воздействиями, повышает частоту кроссинговера.

Дополнительные трудности возникают при оценке последствий сочетанного воздействия. Здесь возможны различные ситуации: простое суммирование (аддитивность), взаимное усиление (синергизм), взаимное ослабление (защитный эффект).

Особую проблему представляет оценка воздействия малых доз или концентраций. В этой области существует неопределенность, и все количественные оценки основаны на экстраполяции, коррект-

ность которой невозможно ни подтвердить, ни опровергнуть. К тому же не всегда возможно «заметить» эффекты на фоне спонтанных явлений. В отличие от химических агентов, действие которых имеет порог, для генетических последствий облучения (а канцерогенез, по сути, тоже является следствием генетических эффектов в соматических клетках) для оценки радиационного воздействия предлагается линейная беспороговая концепция, согласно которой любые сколь угодно малые уровни воздействия могут теоретически привести к данным изменениям. И хотя на практике реально при дозах облучения в 10 и даже в 100 раз выше фоновых никаких эффектов не зарегистрировано, этот заведомо консервативный подход призван гарантированно обеспечить радиационную безопасность людей. При таких низких значениях от дозы зависит не тяжесть поражения (половины рака не бывает), а лишь вероятность его возникновения.

С мутагенезом связано понятие генетического груза, введенное Г. Меллером.

Генетический груз включает, с одной стороны, патологические генные мутации, наследуемые от родителей и прародителей и называемые сегрегационным грузом (от лат. *segregatio* — выщепление). Носители этих мутаций могут уходить из популяции, если рецессивные или нелетальные доминантные мутации генов проявляются в виде болезни. С другой стороны, определенную часть этого груза составляют новые, вновь возникшие генные мутации (в результате мутагенных влияний внешней среды). Они не прослеживаются в восходящих поколениях и составляют так называемый мутационный генетический груз. Существует еще и груз дрейфа — результат случайного увеличения концентрации аллелей в изолированной популяции.

Согласно расчетам, частота спонтанных генных мутаций установлена в пределах 10^{-10} на геном на поколение. Безусловно, частота мутаций будет значительно выше в условиях антропогенного загрязнения внешней среды.

Развитие цивилизации привело к изменению характера отбора в популяции. Теперь, чтобы добыть еду и выжить, человеку уже не надо быстро бегать и метко стрелять из лука. Успехи в области медицины привели к тому, что люди, страдающие многими наследственными заболеваниями, стали доживать до зрелого возраста и оставлять потомство. Эти процессы приводят к увеличению генетического груза, ухудшению показателей здоровья. С другой стороны, вредное действие факторов внешней среды наиболее губительно для более

слабых либо генетически предрасположенных к заболеваниям людей. Авторы далеки от пропаганды негативной евгеники, однако следует заметить, что неблагоприятная экологическая ситуация выступает в роли фактора отбора.

У человечества есть выбор. Можно отказаться от благ цивилизации, как к тому призывают энтузиасты «зеленого» движения. Но при теперешней численности населения Земли, увеличившейся во много раз по сравнению даже не с первобытными временами, а, например, со Средневековьем, это едва ли будет возможно. Сжигание в печах значительного количества твердого топлива — дров (срубленных, заметим, в лесах), — которое необходимо для обогрева помещений в наши суровые зимы, нанесет природе больший вред, чем работа, например, атомных станций, даже с учетом проблемы утилизации отходов. Что выбрать: голод, уносящий жизни, или применение химических удобрений, гербицидов и пестицидов для повышения урожая? А может быть, предпочесть производство продуктов с использованием методов генной инженерии (генетически модифицированных)? Спор о возможности употребления генетически модифицированных продуктов до сих пор не может быть решен на строго научной основе: с одной стороны, вред от их использования не продемонстрирован в экспериментальных системах и в ходе эпидемиологических наблюдений. С другой стороны, времени от момента их появления прошло недостаточно для того, чтобы накопить и проанализировать результаты наблюдений.

Абсолютно идеальных ситуаций не бывает. Строительство АЭС, ТЭЦ и фармацевтического комбината приведет к дополнительному загрязнению окружающей среды и, как следствие, к росту заболеваемости среди жителей. Но если отказаться от строительства, то в зимние холода нечем будет отапливать дома и не будет лекарств, чтобы вылечить от пневмонии простудившихся людей, проживающих в неотапливаемых квартирах. Всегда приходится делать выбор, основанный на разумном, взвешенном подходе.

Понятие риска сопровождает человека всю жизнь. Для каждого есть риск закончить свою жизнь от тех или причин, иногда и преждевременно. Появилось понятие «приемлемый риск», что в гигиеническом нормировании явилось революционным: ведь раньше считали, что это несовместимо «с принципами социалистического здравоохранения». По сути, это та цена, которую платит человечество за прогресс.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что такое мутации?
2. Как классифицируют мутации?
3. Какие факторы среды являются мутагенными?
4. Какие мутации определяют генетический груз?
5. Как влияет развитие цивилизации на здоровье людей?

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И СРЕДА

Какие признаки являются генетически обусловленными, а какие формируются под влиянием факторов внешней среды? Мы уже затрагивали эту проблему, когда говорили о фенотипах. Однако есть еще одна причина, которая делает затруднительным однозначный ответ на этот вопрос: чаще всего имеет место взаимодействие наследственных и средовых факторов. Обсуждая вопрос о фенотипической изменчивости, мы отмечали, что ее проявление происходит на фоне определенного генотипа. Для сравнения, в экспериментах Г. Менделя сорта гороха с длинным стеблем достигали максимальной высоты, только если росли в благоприятных условиях. В противном случае они хоть и превосходили низкорослые сорта, но до максимально возможной высоты не дорастали. Рассмотрим разные аспекты роли наследственности и среды.

В поведении животных часто можно говорить о «диктатуре генов». В течение жизни пчелы, муравьи, птицы, рыбы реализуют свою генетическую программу. Птицы преодолевают тысячи километров для того, чтобы перезимовать в той же местности, что и их предки. Поколение за поколением лососей преодолевает течение, идя на нерест.

Европейские угри, проводящие большую часть своей жизни в реках и озерах, в определенный момент начинают двигаться к морю, причем путь их может пролегать и по суше. Не имея предшествующего опыта, они преодолевают расстояния в несколько тысяч километров и достигают Саргассова моря, где размножаются и погибают. А их личинки, попав в течение Гольфстрим, возвращаются в Европу. Жизнь угрей — результат реализации генетической программы.

Другой пример связан с изучением поведения гибридов. Для устройства гнезда попугайчики используют полоски коры деревьев или листьев. Два вида попугайчиков по-разному доставляют строительный материал: один вид приносит его в клюве, а другой засовывает в оперение надхвостья. Когда гибрид впервые начинает строить гнездо, он запутывается в своих действиях; проходит несколько лет, прежде чем птица вырабатывает определенные навыки.

В отличие от животных человек обладает свободной волей. Действия человека, конечно же, зависят от индивидуальных особенностей, в том числе генетических. Известно, что среди пациентов наркологических диспансеров преобладают дети алкоголиков. Но в чем причина? В наследственности или в том, что они выросли в атмосфере пьянства?

Невозможно выделить «плохие» и «хорошие» гены. Невозможно также выделить и «ген преступности». Среди правонарушителей немало людей с низким интеллектом, психической неустойчивостью, которые могут быть обусловлены генетическими причинами. Однако преступность — явление социальное.

Генетические причины могут лежать в основе некоторых особенностей характера человека, но только при определенных условиях они приведут к совершению преступления. В работах по евгенике часто приводится пример человека, флиртовавшего с аморальной девицей, а впоследствии женившегося на достойной квакерше. Подруга из таверны родила ему сына, прозванного «ужасный старик». Тот, в свою очередь, стал отцом десяти детей, потомки которых представляли собой самые низкие образцы человеческих личностей. В браке же с девушкой из религиозной семьи у этого человека родилось семь детей; и сами они, и их потомки были честными и достойными людьми. Ни один генетик никогда не сможет

сказать, что явилось причиной различий — материнские гены или среда, в которой они воспитывались. Более того, половина генов у тех и других потомков были от одного отца.

Как нельзя выделить «ген преступности», так нельзя выделить и «ген одаренности». Разумеется, определенные биохимические процессы в организме способствуют формированию интеллектуальных особенностей. Известен пример с подагрой. При этом наследственном заболевании в крови человека повышена концентрация мочевой кислоты; по химической структуре мочевая кислота сходна с кофеином — веществом, снимающим усталость и стимулирующим умственную деятельность. Если большая концентрация кофеина присутствует в организме постоянно, работоспособность человека будет более высокой. Среди населения Земли подагрой страдает 1–2%. Среди выдающихся талантов их уже 5–10%, а среди тех, кого называют гениями, — около 40%. Подагрой страдали Иван Грозный, Петр Первый, Бетховен и другие выдающиеся люди — политики, ученые, люди искусства.

Но не следует считать, что, если человек страдает подагрой, он непременно будет гениальным. Речь идет только о генетически обусловленных особенностях обмена, которые могут способствовать развитию одаренности, таланта. Но несмотря на то, что среди гениев 40% страдали подагрой, остальные 60% подагриками не были. С другой стороны, ту же подагру в прошлые века иногда с пренебрежением называли «болезнью лакеев»: после господских трапез лакеи нередко доедали мясо, причем чаще всего на блюдах оставались жирные куски и остатки мясных соусов. При подагре же употребление мясных продуктов противопоказано; такая пища способствует развитию подагры.

В конце XIX в. Ф. Гальтон (его считают основоположником евгеники) ввел в практику близнецовый метод, позволяющий выделить генетическую составляющую в наследовании признаков. Это один из наиболее убедительных методов. Близнецы составляют 1,2–1,5% населения (рис. 1.30, см. цв. вклейку). При этом только 0,3% — однояйцевые близнецы, сформировавшиеся из одной яйцеклетки (их называют монозиготными). Генетически они идентичны и, по сути, являются клонами. Разнояйцевые, или дизиготные, близнецы развиваются в результате оплодотворения сперматозоидами нескольких

одновременно созревших яйцеклеток. Они различаются между собой как обычные братья и сестры, и даже могут иметь разный пол.

Наблюдения показывают, что если близнецы были разлучены в детстве, тот из них, кто воспитывался в более благоприятных условиях, будет превосходить в физическом и интеллектуальном развитии другого, у которого условия жизни были менее благоприятны. Если разлученные близнецы в чем-то проявляют сходство, оно чаще всего будет обусловлено генетическими причинами, в то время как различия сформируются под действием средовых факторов. В романах разлученные в детстве и воспитанные в разных условиях близнецы — один из любимых сюжетов (например, «Железная маска»).

Процент сходства близнецов по изучаемому признаку называют конкордантностью, а процент различия — дисконкордантностью (табл. 1.7). Поскольку монозиготные близнецы имеют одинаковый генотип, конкордантность у них выше, чем у дизиготных.

Таблица 1.7. Конкордантность признаков у близнецов

Признак	Конкордантность, %	
	МБ	ДБ
Группа крови (ABO)	100	46
Цвет глаз	99,5	25
Цвет волос	97	23
Форма губ, ушей	100	65
Папиллярные узоры	92	40
Врожденный вывих бедра	41	3
Косолапость	32	3
Бронхиальная астма	19	5
Гипертоническая болезнь	20	10
Туберкулез	67	23
Шизофрения	70	13
Эпилепсия	61	12
Сахарный диабет	84	37

Признак	Конкордантность, %	
	МБ	ДБ
Маниакально-депрессивный психоз	73	15
Коклюш	97	92
Ветряная оспа	93	89
Корь	97	96

Для оценки роли наследственности и среды в формировании признака используют формулу Хольцингера:

$$PH = (KM - KD)/(100 - KD),$$

где PH — доля наследственности, KM — конкордантность монозиготных близнецов (в процентах), KD — конкордантность дизиготных близнецов (в процентах).

Из формулы Хольцингера видно, что чем более результат расчета приближается к единице, тем большую роль играют наследственные признаки: чем больше числитель приближается к знаменателю, тем больше показатель KM должен стремиться к 100 (%). В то же время чем ближе результат к нулю, тем меньше разница между величинами KM и KD в числителе и, следовательно, тем выше роль средовых факторов. Если подставить в эту формулу цифры из табл. 1.7, легко увидеть, что при заболевании детскими инфекциями ведущую роль играют инфекционные факторы, а вот при таких болезнях, как туберкулез, сахарный диабет, шизофрения, роль генетической компоненты значительно выше.

В ряде случаев проявление наследственных заболеваний носит детерминированный характер. Если в кариотипе присутствует лишняя хромосома 21, это является (наряду с клиническими признаками) основанием для постановки диагноза «синдром Дауна». Но чаще всего речь идет о предрасположенности к заболеваниям. Наследственная предрасположенность может определяться как одним геном (моногоенная предрасположенность), так и совместным действием нескольких генов, в этом случае имеет место полигенная основа.

По выражению директора Международной программы «Геном человека» Ф. Коллинза: «Каждый из нас генетически несовершенен. По мере разработки все новых и новых генетических тестов у каждого человека можно обнаружить мутацию, предрасполагающую к тому или иному заболеванию».

Таким образом, «гены предрасположенности» — по сути, мутантные аллели, которые совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях могут способствовать развитию того или иного заболевания. В зависимости от природы провоцирующего фактора их относят к «генам внешней среды» либо к генам-триггерам, запускающим патологический процесс при сочетании каких-то неблагоприятных факторов. В отличие от моногенных болезней, для возникновения которых достаточно наличия мутаций в структурном гене, эти заболевания принадлежат к наиболее многочисленной группе мультифакториальных болезней (95% неинфекционной хронической патологии человека), в появлении которых повинны как генетические, так и экзогенные факторы.

Иными словами, болезни с наследственной предрасположенностью имеют генетическую и негенетическую составляющую (рис. 1.31). Внешние факторы могут быть как средовыми, так и поведенческими, социальными и пр., например, появлению избыточного веса (не только у людей, склонных к ожирению) могут способствовать частые чаепития с тортиком перед телевизором. С другой стороны, если человек, предрасположенный к алкоголизму, не будет употреблять спиртное, он не станет алкоголиком.

Наличие определенных генов — еще не приговор. Даже для серьезных генетических отклонений возможна коррекция. Что касается мультифакториальных болезней, здесь возможности избежать заболевания еще больше.

Существует расхожее представление о том, что здоровье человека на 18–20% обусловлено генетическими факторами, на 30–40% — образом жизни, на 7–10% — состоянием медицинского обслуживания; оставшиеся 30–40% зависят от состояния окружающей среды. Оно базируется на подходах ВОЗ, но требует осторожной интерпретации. Поскольку экологические проблемы в наши дни относятся к наиболее актуальным, рассмотрим такие появившиеся в последние годы термины, как экопатология, экологические болезни.

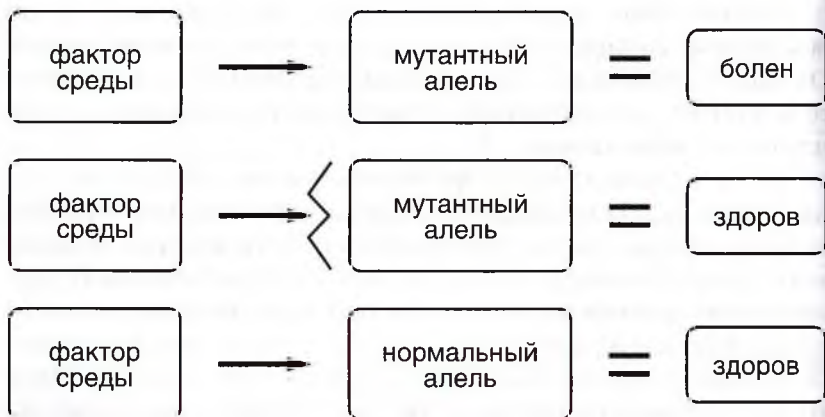


Рис. 1.31. Наследственная предрасположенность к заболеваниям

К экологическим болезням можно отнести и астму, и онкологические заболевания, и анемию, и всевозможные заболевания желудочно-кишечного тракта, нервной системы, и другие. С точки зрения генетики, речь идет о мультифакториальных заболеваниях.

Приведенное выше соотношение по обеспечению здоровья человека отражает средние цифры. Некоторые заболевания, как отмечено выше, существенно зависят от факторов внешней среды и являются индикатором ее состояния. В первую очередь это профессиональные болезни, онкологические заболевания, врожденная патология и генетические дефекты, токсические поражения и др.

Другая группа — экологически зависимые заболевания, отличающиеся средней степенью зависимости от окружающей среды. К ним относят нарушения иммунитета, хронические пневмонии у детей, некоторые поражения печени, обострение заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы при неблагоприятных погодных условиях и др.

Умеренную зависимость от внешних факторов демонстрируют экологически обусловленные заболевания — хронический бронхит и пневмония у взрослых, патология беременности, анемия у детей, заболевания сердечно-сосудистой системы и др.

В реальной жизни достаточно сложно точно определить, что именно явилось причиной заболевания. Выводы о связи заболеваемости и действием какого-либо фактора делают на основе сравнения данных медицинской статистики, иногда — специальных анализов. Тем не менее однозначная интерпретация зачастую невозможна или крайне затруднена.

Говоря о взаимодействии наследственных и средовых факторов, нельзя не упомянуть о наследственно обусловленной чувствительности к различным факторам внешней среды. Рассказывают, что в начале XX в., в эпоху бурного развития химической промышленности, на анилиновые заводы в Германии не принимали на работу людей с рыжими волосами. Работодатели заметили, что рабочие с этой особенностью более подвержены воздействию вредных факторов. В наши дни изучают связь между носительством вариантов (аллелей) определенных генов и восприимчивостью к вредным воздействиям. Возможно, в будущем результаты такого обследования будут обязательно учитывать при профотборе.

Развивается и фармакогенетика — наука, изучающая генетически обусловленную реакцию пациента на те или иные лекарства. Учет индивидуальных особенностей позволит повысить эффективность лечения и одновременно избежать нежелательных побочных эффектов.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Можно ли выделить «плохие» и «хорошие» гены? Чем определяется поведение человека — генами или средой?
2. Какой метод исследований позволяет выделить генетическую составляющую в наследовании признаков? В чем его особенности?
3. На что указывает конкордантность признаков?
4. Что такое «гены предрасположенности»? При каких условиях они проявляются?
5. Что может повлиять на развитие болезней с наследственной предрасположенностью?
6. Какие заболевания являются индикаторами состояния внешней среды? Почему их так называют?

ЧАСТЬ 2

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Классификация наследственной патологии может основываться на характере наследования (генетическая классификация), а может и на клинических проявлениях, как и все другие заболевания.

Согласно генетической классификации, можно выделить следующие основные классы болезней:

- хромосомные;
- генные;
- мультифакториальные (болезни с наследственной предрасположенностью).

К хромосомным болезням относят болезни, связанные с нарушением структуры хромосом или их числа. Как правило, они являются следствием мутаций, произошедших в половых клетках родителей. По наследству может передаваться лишь их небольшая часть. Патология хромосомных болезней связана с дисбалансом структурных и регуляторных генов вследствие избытка (недостатка) генетического материала либо изменения экспрессии генов (например, вследствие эффекта положения при сбалансированных транслокациях).

Причинами генных болезней являются мутации в отдельных генах. В структуре смертности детей до 5 лет на долю моногенных болезней

приходится 12–14%. В настоящее время известно более 4500 нозологических форм; идентифицировано 1100 генов, ответственных за развитие моногенных болезней; для 500 из них установлен первичный генный дефект (замена основания, внутригенная делеция и др.) или биохимический дефект (ошибка синтеза или модификации белковой молекулы). Существует несколько типов классификаций моногенных болезней: по типу наследования; по преимущественному поражению органов и систем; по этиологии (болезни с установленным метаболическим дефектом). Например, в последнем случае выделяют болезни белков, углеводов, липидов, стероидов, металлов и др. Для раннего выявления наиболее часто встречающихся наследственных моногенных заболеваний с установленным метаболическим дефектом разработана программа массового скрининга новорожденных. Критериями отбора для включения патологии в программу массового биохимического скрининга являются:

- высокая частота встречаемости в популяции (не менее 1:20 000);
- тяжесть поражения с необратимыми последствиями;
- выявление биохимических маркеров до начала клинических проявлений;
- возможность эффективного лечения.

В настоящее время обязательный массовый скрининг проводят на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, галактоземию, врожденную дисфункцию коры надпочечников и муковисцидоз. Для этого из пятаки новорожденного на 3–4-й день жизни берут кровь и пропитывают ею с двух сторон специальные тест-полоски. Образец с высушенной кровью отправляют по почте в специализированные генетические лаборатории.

При выписке из родильного дома мать получает на руки документ, в котором, наряду с данными о течении родов и параметрах новорожденного, указывается информация о скрининге. Семью извещают о результатах обследования только при выявлении патологии для проведения уточняющей диагностики и скорейшего назначения терапии.

Однако классическим законам наследования, описанным Менделем, подчиняется лишь около $\frac{1}{3}$ заболеваний. Остальная, большая часть — нетрадиционные типы, к которым относят митохондриальные болезни, болезни экспансии числа нуклеотидных повторов,

болезни импринтинга, прионные болезни. Их изучение стало возможным только благодаря развитию молекулярной медицины и молекулярной генетики.

В результате иммунологической реакции организма матери на антигены плода могут развиваться болезни генетической несовместимости матери и плода.

Мутации в соматических клетках могут стать причиной развития высококачественных опухолей.

Клиническая классификация наследственных болезней ничем не отличается от клинической классификации болезней ненаследственных. Она основана на органном и системном принципе: нервно-мышечные, эндокринные, кожи и пр. (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Частота поражения отдельных органов и систем

Орган, система	Доля в общем числе пороков, %
Нервная система	26,8
Желудочно-кишечный тракт	21,7
Сердечно-сосудистая система	13,5
Опорно-двигательный аппарат	13,5
Мочеполовая система	9
Дефекты лица, челюсти, нёба	8,7
Дыхательная система	5,2
Прочие	1,6

Как правило, подавляющее большинство наследственных заболеваний связано с множественными нарушениями разных систем организма, что объясняется эффектом плейотропности. Используя классификацию по клиническому принципу, большинство наследственных заболеваний можно одновременно внести в разные разделы медицинского справочника. С другой стороны, один и тот же признак часто не является характерной чертой какого-либо одного наследственного заболевания, а встречается при разных формах. Подробнее этот вопрос будет обсуждаться в разделах,

посвященных соответствующим заболеваниям. Таким образом, наследственная патология представлена практически во всех областях медицины.

Патологический фенотип (данное понятие обсуждалось в предыдущей части) определяют как болезнь или синдром. Строго говоря, между этими понятиями есть принципиальное различие. Болезнь характеризуется течением. Она может иметь скрытый, бессимптомный период, начало, середину течения и исход (выздоровление или смерть). Для синдрома такое течение не характерно. Это врожденное патологическое состояние, исчезающее со смертью индивида. Однако на практике понятия «болезнь» и «синдром» обычно употребляют как синонимы.

Следует различать также понятия наследственные и врожденные болезни. Врожденные болезни — заболевания, которые проявляются уже при рождении ребенка. Они могут быть обусловлены как генетическими причинами, так и нарушениями эмбриогенеза вследствие воздействия тератогенных факторов. В то же время некоторые наследственные заболевания могут проявляться уже после рождения в детском, а нередко и зрелом возрасте. Существует еще и понятие «семейные болезни». Оно относится к заболеваниям, которые наблюдают у членов одной семьи. Семейные болезни не обязательно являются наследственными. Помимо генетических причин они могут быть обусловлены особенностями питания, образа жизни, социальными факторами. Например, если семья проживает в сыром темном подвале, не имеет возможности полноценно питаться и является социально неблагополучной, вероятность серьезных заболеваний, включая, например, туберкулез, будет высокой.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каковы принципы классификации наследственных болезней?
2. С чем связана патология хромосомных болезней?
3. Каковы принципы генных болезней?
4. Назовите типы классификации моногенных болезней.
5. Поясните понятия: наследственная болезнь, врожденная болезнь, семейная болезнь.

Хромосомные болезни выявляют у 7–8 новорожденных из тысячи, что составляет около 1%. Вместе с тем на долю хромосомных аномалий приходится примерно 50% спонтанных аборт, причем частота нарушений кариотипа у эмбриона снижается по мере увеличения срока гестации: от 60–75% при сроке 6–7 нед до 2–7% — для 17–28 нед. Иными словами, еще при внутриутробном развитии осуществляется отбор, и природа в первую очередь избавляется от носителей патологии. В структуре общей смертности детей до 5 лет на долю хромосомных болезней приходится 3–4%.

В основу классификации хромосомных болезней положены тип хромосомной аномалии и характер дисбаланса хромосомного материала:

- геномные мутации (численные нарушения по отдельным хромосомам либо нарушения кратности полного гаплоидного набора хромосом);
- собственно хромосомные мутации (структурные перестройки хромосом).

Любая из хромосом может вовлекаться в численные и структурные изменения, поэтому в клинической практике наблюдают большое разнообразие описанных хромосомных заболеваний.

Существуют общие клинические признаки, позволяющие заподозрить аномалии хромосом,

в частности физическое и психическое недоразвитие, черепно-лицевой дисморфизм, пороки развития внутренних органов и др. Кроме того, имеются признаки, характерные (патогномоничные) для отдельных синдромов. Для синдрома Дауна, например, монголоидный разрез глаз, макрогlossия, «обезьянья складка» на ладонях (рис. 2.1, см. цв. вклейку).

Наиболее информативным для выявления хромосомных болезней является цитогенетическое обследование. Существуют следующие показания для проведения цитогенетической диагностики:

- больные с пороками развития двух или более систем;
- больные с олигофренией в сочетании с пороками развития;
- родители детей с хромосомными синдромами;
- случаи носительства сбалансированной семейной транслокации;
- спонтанные аборты, случаи мертворождения, привычное невынашивание беременности, бесплодие;
- пациенты с задержкой полового развития, дисгенезией гонад, аменореей;
- патология плода, выявленная при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Рассмотрим отдельные нозологии наиболее распространенных хромосомных болезней.

ГЕТЕРОПЛОИДИЯ ПО АУТОСОМАМ

Различают гетероплоидии по аутосомам, их примерами могут быть синдром Дауна (трисомия по хромосоме 21), синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18), синдром Патау (трисомия по хромосоме 13).

Синдром Дауна

Первое клиническое описание синдрома Дауна относится к 1866 г. Частота в популяции 1:600–650 новорожденных. Среди умственно отсталых детей выявляют 10–12% больных с синдромом Дауна. Причиной возникновения болезни является простое нерасхождение хромосом в мейозе. Наблюдают сильную зависимость вероятности рождения ребенка с синдромом Дауна от возраста матери.

У потомства молодых (от 19 до 35 лет) матерей она наиболее низкая, причем в более раннем возрасте может быть повышена.

К 40 годам риск возрастает более чем втрое, а к 45 годам составляет уже несколько процентов.

Чаще всего при цитогенетическом обследовании больных с синдромом Дауна в кариотипе обнаруживают трисомию по хромосоме 21, приблизительно 95% случаев. Еще примерно 4% — транслокации, когда избыточная хромосома 21 транслоцирована на одну из хромосом группы D (хромосомы 13–15) или G (чаще всего 21, но возможно и 22). В этом случае родители могут оказаться носителями сбалансированной транслокации. И, наконец, 1% составляют больные с мозаичной формой. Выраженность заболевания у них зависит от доли трисомных клеток: чем их будет больше, тем более будет выражен патологический фенотип.

Характерные внешние признаки наблюдают уже при рождении больного ребенка, а позднее они проявляются еще более четко.

Больные отличаются невысоким ростом, полнотой. У них круглое плоское лицо, монголоидный разрез глаз, маленькие деформированные уши, полуоткрытый рот с толстыми губами и большим не помещающимся во рту языком (макроглоссия), узкое и короткое нёбо, характерный голос. Неоднократно отмечали, что больные с синдромом Дауна внешне больше схожи друг с другом, нежели с их нормальными родителями, братьями и сестрами. Кроме внешних признаков можно отметить часто встречающиеся пороки сердца и органов пищеварительного тракта, деформации скелета, иммунодефицитные состояния; у больных часто возникают злокачественные опухоли.

При синдроме Дауна резко снижена продолжительность жизни, обычно она составляет 25–30 лет. Однако развитие современной медицины позволяет им достигать и более зрелого возраста; описан больной с синдромом Дауна в возрасте 70 лет.

Больные с синдромом Дауна отстают в умственном развитии. Дети с этим заболеванием, как правило, очень ласковые и привязываются к тем, кто их обслуживает. В ряде случаев возможна их адаптация к жизни — они могут обслуживать себя, выполнять несложную работу. В прессе рассказывалось о том, что владелец одной из гостиниц приглашал для выполнения простой неквалифицированной работы больных с синдромом Дауна, желая тем самым поддержать их.

В принципе, больные с синдромом Дауна могут иметь детей: описан случай рождения нормального ребенка матерью с трисомией по хромосоме 21.

Другие ауtosомные трисомии

Другие ауtosомные трисомии встречаются гораздо реже. В 1960 г. были описаны два заболевания — синдром Патау (трисомия по хромосоме 13) и синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18), каждое из которых встречается с частотой примерно 1:6000–1:7000 новорожденных. При синдроме Патау частота может быть и ниже (до 1:13 000), при этом число девочек и мальчиков одинаково, а вот при синдроме Эдвардса девочки рождаются чаще.

При синдроме Патау часто встречаются расщелину верхней губы и нёба, лоб низкий, скошенный, глазные щели узкие, ушные раковины деформированы. Более чем у 70% больных наблюдают пороки органов зрения.

Больные с синдромом Эдвардса имеют характерную внешность: узкие короткие глазные щели, деформированные низко расположенные уши, маленький рот, короткая шея, «птичий профиль».

В обоих случаях наблюдают множественные пороки развития, пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, половых органов. Дети чаще всего погибают в первые недели жизни.

СТРУКТУРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМ

Хромосомные болезни, обусловленные структурными перестройками хромосом, очень многочисленны. Самые разные перестройки хромосом: делеции, инверсии, дупликации, транслокации, кольцевые хромосомы и пр. могут наблюдаться в кариотипах больных, причем некоторые случаи уникальны. Клинически и цитогенетически идентифицировано более 100 синдромов. Приведем некоторые примеры.

Синдром «кошачьего крика»

Причиной его является делеция части короткого плеча хромосомы 5 (кариотипы 46, XX, 5p⁻ или 46, XY, 5p⁻). Частота среди новорожденных составляет 1:50 000, а среди детей с задержкой умственного развития — 1:350. Описаны мозаичные формы. Дети с этим синдромом, как правило, рождаются после нормально протекавшей беременности. Характерным признаком заболевания является монотонный или резкий крик, похожий на кошачье мяуканье, причиной которого являются изменения гортани. У этих детей наблюдают

также микроцефалию (уменьшение размеров головы), лунообразное лицо с уменьшенной верхней челюстью и складками в уголках глаз, низко расположенные деформированные уши. Отмечают также мышечную гипотонию, пороки сердца, патологию костной системы, деформацию стоп (включая сращение соседних пальцев — клинодактилия мизинцев, кожная синдактилия 2-го и 3-го пальцев ног) и некоторые другие признаки. Все больные характеризуются тяжелой формой умственной отсталости. Хотя продолжительность жизни больных с синдромом «кошачьего крика» выше, чем у страдающих аутосомными трисомиями, тем не менее, большинство их умирает в раннем возрасте. Вместе с тем, описаны больные старше 50 лет.

К числу заболеваний, обусловленных структурными перестройками хромосом, следует отнести также синдром Вольфа—Хиршхорна или синдром делеции короткого плеча хромосомы 4, встречающийся с частотой 1:100 000 (всего описано более 100 случаев), синдром де Груши или синдром моносомии 18p, встречающийся с частотой 1:60 000 рождений и возникающий в большинстве случаев в результате делеции во время гаметогенеза у одного из родителей, и многие другие.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С АНОМАЛИЯМИ Половых хромосом (ГОНОСОМНЫЕ СИНДРОМЫ)

Группа заболеваний представлена в основном полисомией по половым хромосомам, X или Y. Сюда же относят моносомию по X-хромосоме.

Синдром Шерешевского—Тернера

Синдром Шерешевского—Тернера (моносомию по X-хромосоме) наблюдают только у девочек. Чаще всего при цитогенетическом обследовании обнаруживают кариотип 45, X0, но иногда встречают и другие аномалии X-хромосомы — делеции, кольцевые хромосомы, мозаицизм. Частота встречаемости составляет 1:3000 новорожденных девочек. Синдром Шерешевского—Тернера часто является причиной спонтанных абортов.

Важной особенностью заболевания является половой инфантилизм. Внутренние и наружные половые органы недоразвиты. У ново-

рожденных может наблюдаться характерная крыловидная складка на носу, множественные малые аномалии развития, в 50% случаев наблюдают лимфатические отеки кистей и стоп (рис. 2.2, см. цв. вклейку). Из заболеваний внутренних органов отмечают поражения сердца, аномалии мочевой системы (почек).

Дети уже с самого начала развития отстают в росте, а в период полового созревания у них не формируются вторичные половые признаки. Рост взрослых женщин с синдромом Шерешевского—Тернера составляет в среднем 135 см. У них не может быть детей, однако при мозаичной форме заболевания с менее выраженной клинической картиной описаны случаи деторождения.

Больные не отличаются высоким интеллектом, а в ряде случаев наблюдается умственная отсталость. У них своеобразное мышление, пассивность, узость интересов, склонность к психозам. Для этого синдрома характерны утрированные желания: девочки мечтают стать балеринами, кинозвездами, актрисами. Желания у них не соответствуют возможностям — происходит гиперкомпенсация неосознанного дефекта.

Полисомия по X-хромосоме у женщин

Трисомия X-хромосомы (47, XXX) — наиболее распространенная форма полисомии половых хромосом у женщин, встречающаяся с частотой 1:1000—1:2000 новорожденных девочек. Это заболевание называют еще «суперженщина». На самом деле «сверхженщина наоборот»: у носительниц этой патологии слабо развиты половые признаки, нарушено половое развитие. Они имеют грубые черты лица, фигура часто напоминает мужскую (с широкими плечами). Иногда отмечают умственную отсталость. Больные часто бывают бесплодными, но в некоторых случаях могут иметь детей.

Редко встречаются женщины с 4 (тетрасомия), 5 (пентасомия) и более (до 12) X-хромосомами. В этих случаях фенотип еще более выражен.

Полисомия по X-хромосоме у мужчин

Полисомия по X-хромосоме у мужчин приводит к появлению заболевания, известного как синдром Кляйнфельтера и встречающегося с частотой 1:500—700 новорожденных мальчиков. Чаще всего речь идет об одной избыточной X-хромосоме (кариотип 47, XXY). Синдром Кляйнфельтера проявляется у мальчиков в период полового со-

зрения, когда замечают отставание в развитии вторичных половых признаков.

Признаками заболевания являются высокий рост, евнухоидное строение телосложения, гинекомастия (развитие сверх нормы молочных желез), слабый рост волос на лице, в подмышечных впадинах и на лобке, склонность к ожирению; яички резко уменьшены в размерах, и именно это является главным клиническим признаком (рис. 2.3, см. цв. вклейку). У больных нарушен сперматогенез, они бесплодны; синдром Кляйнфельтера наблюдают у 10% мужчин, страдающих бесплодием.

В 25–50% случаев наблюдают умственную отсталость, доходящую до дебильности, а вообще заболевание выявляют у 1–2% мужчин с олигофренией.

Встречают описания больных с синдромом Кляйнфельтера с несколькими «добавочными» X-хромосомами: 48, XXXY; 49, XXXXY. Увеличение числа X-хромосом в генотипе связано с усилением умственной отсталости, нарушениями психики, антисоциальными поступками и алкоголизмом. Обычно эти люди являются пациентами психиатрических больниц. В то же время обычный синдром Кляйнфельтера, 47, XXY, выявляют и среди людей с нормальным интеллектом.

Полисомия по Y-хромосоме

Подобно тому как избыточная X-хромосома приводит к рождению «суперженщины», мужчин с лишней Y-хромосомой можно было бы назвать «супермужчинами». Мальчики с кариотипом 47, XYY рождаются с частотой 1:1000 (с кариотипом 48, XYYY — 1:250 000; 49, XYYYY — 1:250 000). Внешне они мало отличаются от мужчин с нормальным хромосомным набором. В качестве особенности можно отметить более высокий рост, длинные руки, некоторую агрессивность в поведении. В ряде случаев у них несколько снижен интеллект (причем степень снижения увеличивается с числом «лишних» Y-хромосом), но говорить о тяжелой умственной отсталости все же нельзя. По образному определению, это «тюремная баскетбольная команда».

Казалось бы, очень заманчиво найти генетический маркер преступного поведения. На самом деле избыточная Y-хромосома ни в коем случае не является «хромосомой преступности». На проявление склонностей человека огромное влияние оказывает среда.

Другие нарушения, связанные с половыми хромосомами

Поскольку речь зашла о генетических нарушениях, связанных с половыми хромосомами, следует упомянуть и гермафродитизм (хотя он может быть и не связан с изменением числа половых хромосом или их перестройками). Различают гермафродитизм истинный и псевдогермафродитизм.

Гермафродит, согласно мифам, был сыном Гермеса и Афродиты. Это был юноша необычайной красоты. Когда нимфа Салмакида увидела его купающимся, она влюбилась в него. Ее мольбы о взаимности не имели успеха, и тогда боги по ее просьбе слили ее с возлюбленным в одно двуполое существо.

При истинном гермафродитизме у больного имеются как мужские, так и женские половые органы. Половые железы также есть и мужские, и женские, либо одна железа может содержать как мужские, так и женские половые клетки. При половом созревании сначала развивается женское начало. У больных увеличиваются молочные железы, могут появиться менструации. А затем наступает очередь маскулинизации.

Цитогенетические исследования показали, что кариотипы могут быть различными: 46, XX (50%), 46, XY (20%); мозаичные формы XO/XY; XX/XY (30%).

Псевдогермафродитизм характеризуется разнообразными вариантами проявления — по мужскому типу, женскому. Половые железы имеются только одного пола, но могут присутствовать гонады и мужские, и женские; они могут быть недоразвитыми, наконец, они могут соответствовать половым признакам другого пола.

Приведем в качестве примера синдром тестикулярной феминизации. При мужском кариотипе больные — фенотипически женщины, как правило, высокие, стройные, с независимым характером. У таких женщин нет матки, отсутствуют менструации. Они нормально относятся к мужчинам, но не могут иметь детей. По видимому, именно такой была Жанна д'Арк. Женщины с мужским кариотипом часто встречаются среди спортсменов, однако их блестящие результаты бывают аннулированы после соответствующей экспертизы.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Перечислите виды геномных болезней.
2. Что положено в основу классификаций хромосомных болезней?
3. Каковы общие клинические признаки, позволяющие заподозрить аномалии хромосом?
4. В каких формах встречается синдром Дауна?
5. Какие заболевания, кроме синдрома Дауна, обусловлены трисомиями?
6. Перечислите заболевания, связанные с аномалиями по половым хромосомам.
7. Чем отличается полисомия по X-хромосоме у женщин от полисомии по X-хромосоме у мужчин?
8. Опишите фенотипические особенности синдромов Шерешевского—Тернера, Кляйнфельтера, трисомии-X.

Генные болезни — группа заболеваний, обусловленных мутациями отдельных генов. Клиническая картина генных заболеваний очень разнообразна. Патологический процесс, возникающий в результате мутации единичного гена (моногенное заболевание), может проявляться одновременно на молекулярном, клеточном и органном уровнях.

Классификация моногенных наследственных заболеваний основана на различных принципах.

- Генетический принцип (подразделение по типам наследования — табл. 2.2).
 - Ауtosомно-доминантные.
 - Ауtosомно-рецессивные.
 - X-сцепленные доминантные.
 - X-сцепленные рецессивные.
 - Y-сцепленные.
 - Митохондриальные (рассмотрен отдельно).
- Клинический принцип (в зависимости от пораженных систем органов).
- Патогенетический принцип.
 - Болезни обмена веществ.
 - Синдромы множественных врожденных пороков развития.
 - Комбинированные формы.

Таблица 2.2. Наследование моногенных заболеваний

Тип наследования	Вероятность рождения больного ребенка	Примеры
<p>Аутосомно-доминантный</p> <p>Больные встречаются в каждом поколении</p> <p>У больных родителей рождается больной ребенок</p> <p>Мужчины и женщины болеют с разной частотой</p>	<p>100%, если хотя бы один родитель гомозиготен</p> <p>75%, если оба родителя гетерозиготны</p> <p>50%, если один родитель гетерозиготен</p>	<p>Синдром Марфана</p> <p>Нейрофиброматоз Реклингаузена</p> <p>Хорея Гентингтона</p>
<p>Аутосомно-рецессивный</p> <p>Больные могут не встречаться в предыдущем поколении</p> <p>Больной ребенок рождается у здоровых родителей</p> <p>Мужчины и женщины болеют с равной частотой</p>	<p>25%, если оба родителя гетерозиготны</p> <p>50%, если один родитель гетерозиготен, а другой гомозиготен по дефектному гену</p> <p>100%, если оба родителя рецессивные гомозиготы</p>	<p>Атаксия</p> <p>Телеангиэктазия</p> <p>Муковисцидоз</p> <p>Фенилкетонурия</p> <p>Галактоземия</p> <p>Врожденный гипотериоз</p>
<p>X-сцепленный доминантный</p> <p>Аналогичен аутосомно-доминантному, за исключением того, что мужчины передают признак только дочерям</p>		<p>Гипофосфатемия</p>
<p>X-сцепленный рецессивный</p> <p>Больные могут не встречаться в предыдущем поколении</p> <p>Больной ребенок рождается у здоровых родителей</p> <p>Болеют преимущественно мужчины</p>	<p>Девочки, от гетерозиготной матери и больного отца (50%)</p>	<p>Гемофилия</p> <p>Синдром ломкой X-хромосомы (Мартина—Белл)</p>

При аутосомно-доминантном типе наследования больные встречаются в каждом поколении.

X-сцепленный доминантный тип наследования сходен с ауто-сомно-доминантным, за исключением того, что мужчины передают этот признак только дочерям (сыновья получают от отца Y-хромосому).

При X-сцепленном рецессивном типе наследования больные появляются не в каждом поколении; у здоровых родителей рождается больной ребенок (так же, как и при аутосомно-рецессивном типе), болеют преимущественно мужчины; вероятность рождения больного ребенка составляет 25%, причем для мальчиков она равна 50%.

При Y-сцепленном (голандрическом) типе наследования больные имеются во всех поколениях; болеют только мужчины; у больного отца больны все его сыновья, так что вероятность наследования для мальчиков составляет 100%.

Установление типа наследования крайне важно для прогноза потомства при медико-генетическом консультировании.

Рассмотрим некоторые наиболее распространенные примеры разных типов генных болезней.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Синдром Марфана

Впервые заболевание было описано В. Марфаном в 1886 г. Частота в популяции 10 000–15 000. Причина — мутация в гене фибриллина, локализованном в длинном плече хромосомы 15.

Больные с синдромом Марфана отличаются высоким ростом (рис. 2.4, см. цв. вклейку). У них паукообразные длинные тонкие пальцы, причем при обхватывании первым и пятым пальцами запястья другой руки они обязательно перекрываются (симптом запястья). Кроме того, нередко отмечаются деформация грудной клетки, плоскостопие, паховые и бедренные грыжи, недоразвитие мышц, ухудшение зрения (дефекты хрусталика, катаракта и т.д.). При синдроме Марфана нередки врожденные пороки сердца, расстройства органов дыхания, поражения желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы. Изредка может наблюдаться понижение слуха, глухота. Психическое и умственное развитие больных не отличается от нормы. Средняя продолжительность

жизни составляет примерно 27 лет, хотя часть больных доживает до старости.

Синдромом Марфана страдали президент США Авраам Линкольн, великий скрипач Николо Паганини.

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена)

Заболевание было описано в 1882 г.; оно встречается с частотой 1:33 000 — одно из наиболее часто встречаемых моногенных заболеваний. Известно семь форм нейрофиброматоза, вызываемого мутациями в гене, расположенном в длинном плече хромосомы 17.

Нейрофиброматоз проявляется с рождения или в первые годы жизни ребенка. На коже (как правило, на закрытых участках) образуются пигментные пятна цвета «кофе с молоком» — от 0,5 см в диаметре у детей (рис. 2.5, см. цв. вклейку). С возрастом на коже появляются мелкие опухоли (нейрофибромы); число их может достигать несколько сотен и даже тысяч. Нейрофибромы представляют маленькие узелки; при надавливании они проваливаются в кожу — симптом «кнопки звонка». При этом заболевании нередки нарушения скелета, черепно-лицевые аномалии. Часто отмечается умственная отсталость.

Хорея Гентингтона

Заболевание встречается с частотой от 2–3 до 6–7 (по разным данным) случаев на 100 000. Впервые данное заболевание было описано в 1872 г. Считают, что в его основе лежат грубые нарушения окислительного метаболизма. Отмечено, что мужчины болеют несколько чаще. Ген, ответственный за возникновение хореи Гентингтона, картирован в коротком плече хромосомы 4.

Начало заболевания позднее, в возрасте 30 лет и старше. Развивается слабоумие, иногда возникают галлюцинации, депрессия, бред. Наблюдают нарастание неустойчивости внимания, непоследовательность мышления, оскудение речи; впоследствии обнаруживают атрофию мозга. Характерны произвольные движения конечностей.

К моменту проявления заболевания у больных, как правило, уже имеются дети. Сообщить больному или супружеской паре, что их дети имеют 50% риск развития заболевания — задача простая с арифметической точки зрения, но крайне тяжелая для врача-генетика.

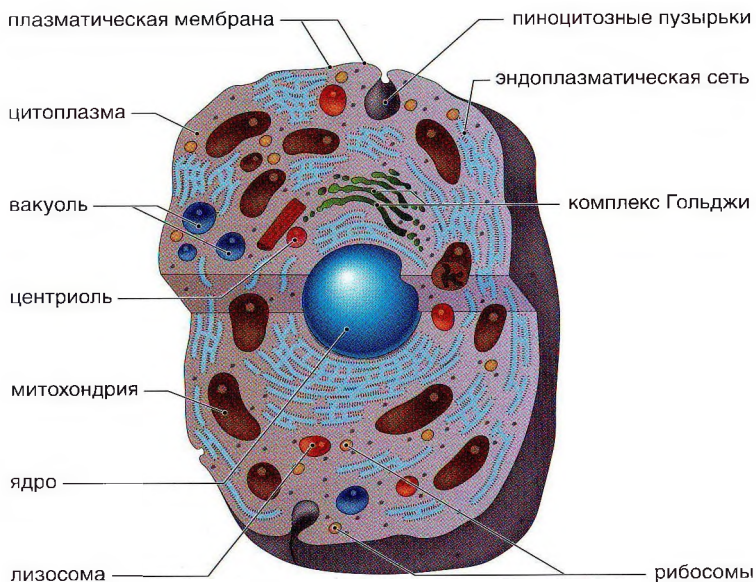


Рис. 1.1. Эукариотическая клетка

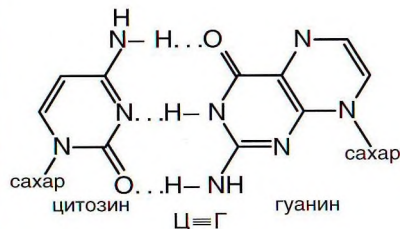
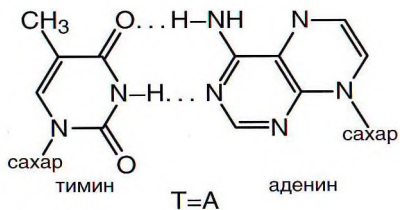
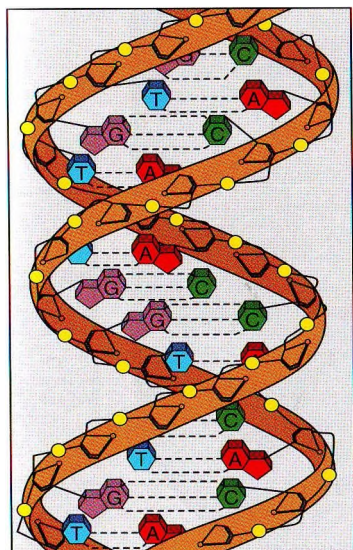


Рис. 1.2. Строение молекулы ДНК

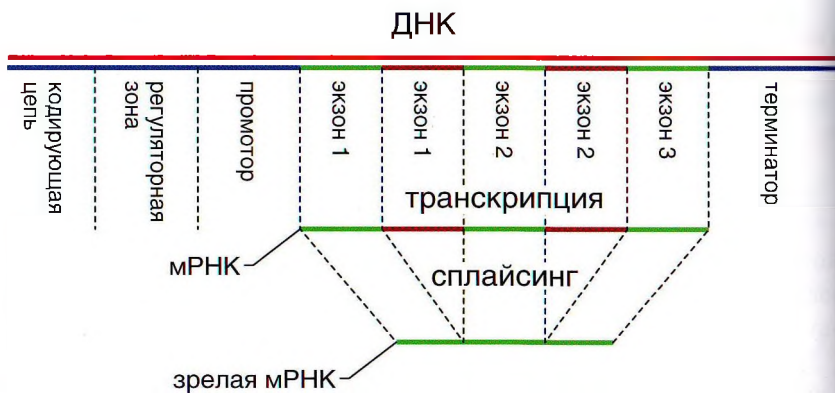


Рис. 1.3. Синтез мРНК

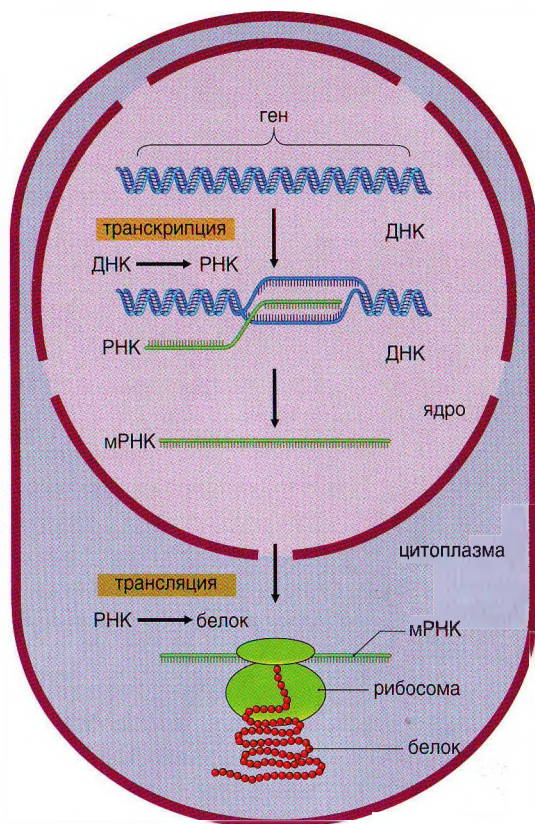


Рис. 1.4. Экспрессия гена

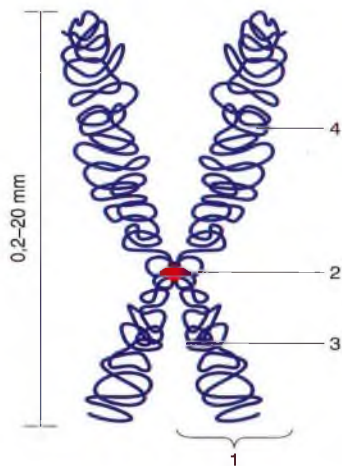


Рис. 1.5. Схема строения хромосомы: 1 — хроматида; 2 — центромера; 3 — короткое плечо; 4 — длинное плечо

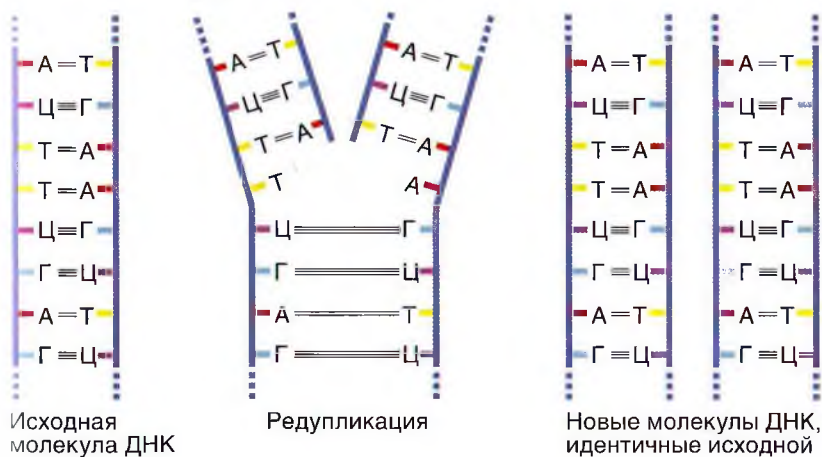
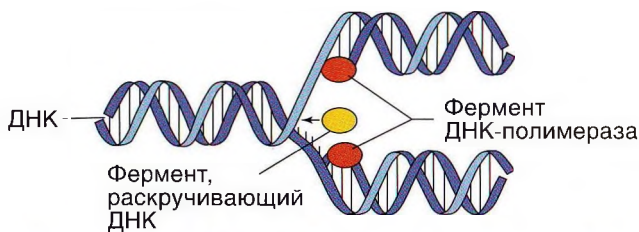


Рис. 1.7. Редупликация ДНК

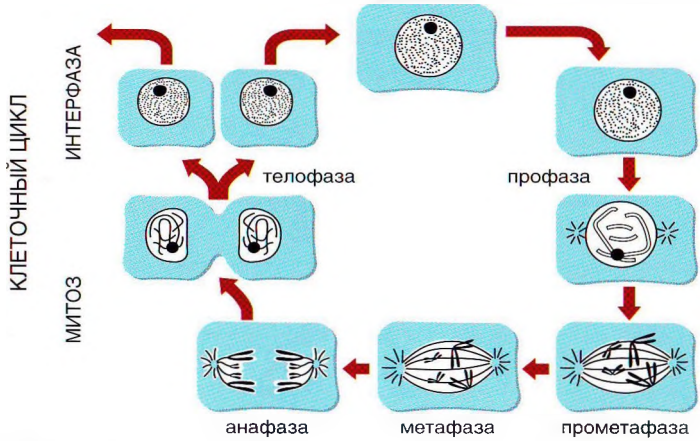


Рис. 1.8. Митоз

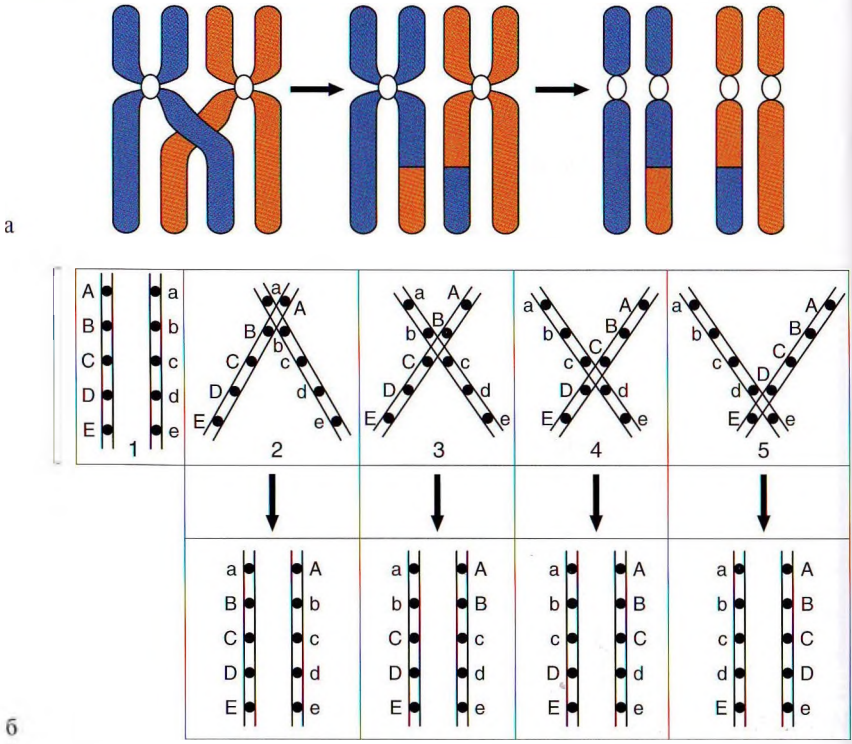


Рис. 1.9. Кроссинговер: а — схема процесса; б — варианты кроссинговера между гомологичными хромосомами

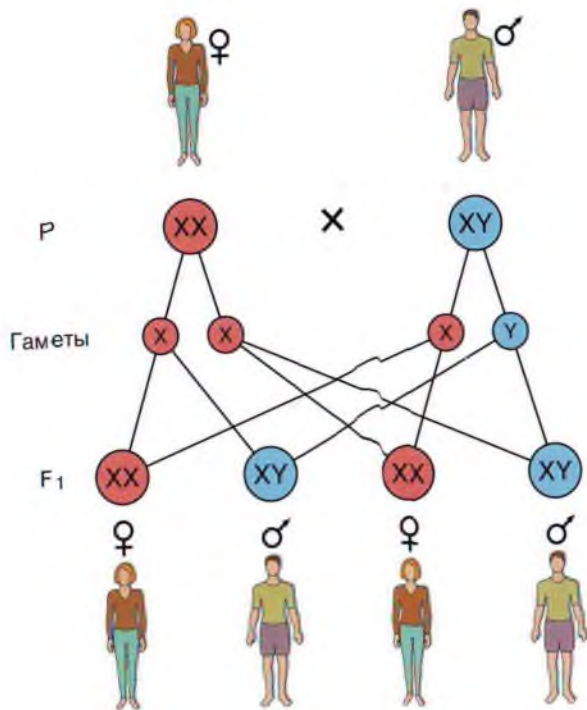


Рис. 1.10. Расщепление по признаку пола у человека

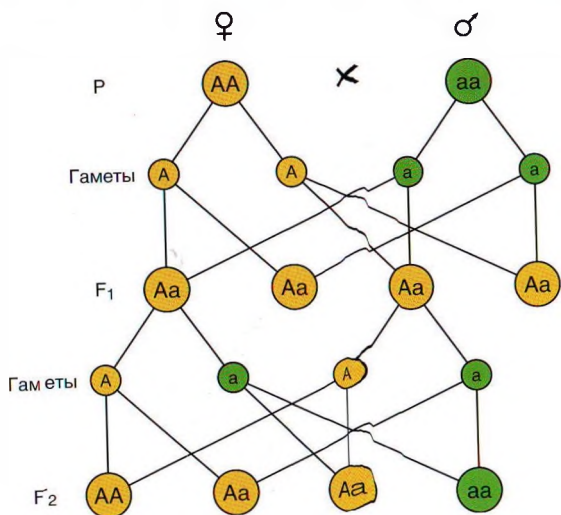


Рис. 1.12. Цитологические основы моногибридного скрещивания

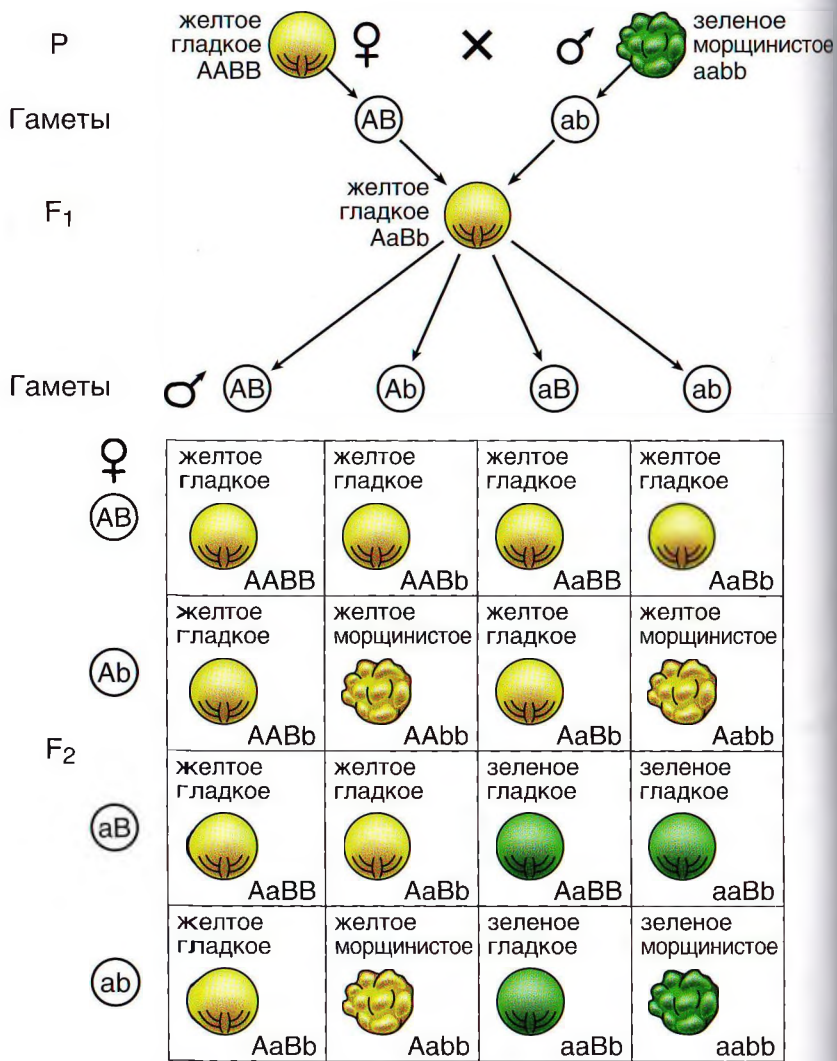


Рис. 1.13. Наследование признаков при дигибридном скрещивании

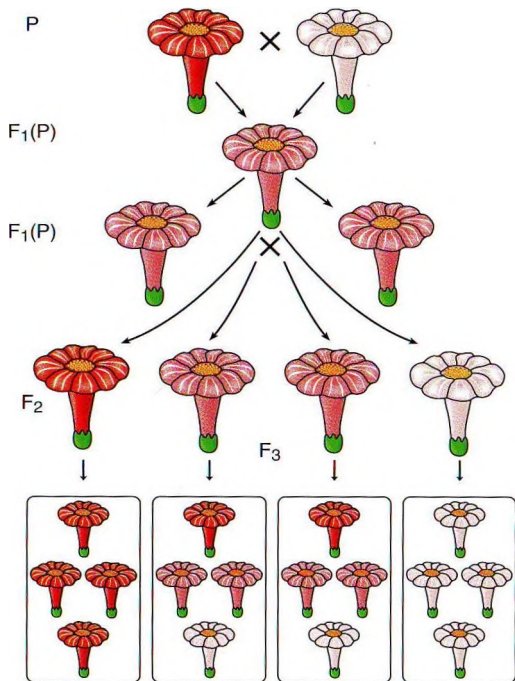


Рис. 1.14. Неполное доминирование (наследование окраски цветов у ночной красавицы)

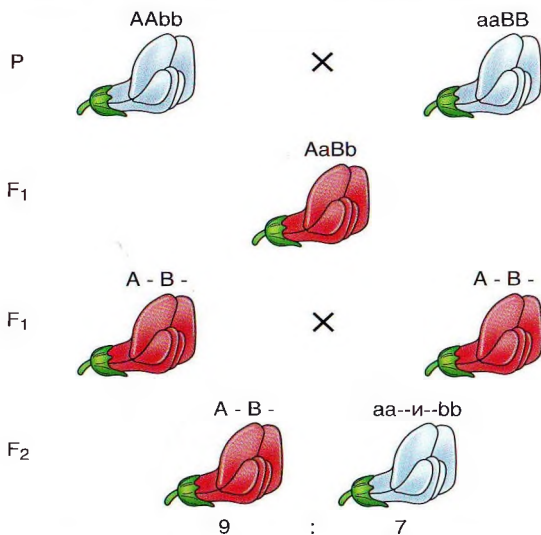


Рис. 1.15. Комплементарное взаимодействие двух неаллельных генов (наследование окраски цветов у душистого горошка)



Рис. 1.16. Эпистатическое взаимодействие двух неаллельных генов (наследование окраски у свиней)



Рис. 1.17. Полимерное взаимодействие неаллельных генов (наследование пигментации кожи у человека)

резус фактор	отец	Rh(--)		Rh+(--)		Rh(++)	
мать	ген	-	-	-	+	+	+
Rh(--)	-	Rh(--)	Rh(--)	Rh(--)	Rh+(--)	Rh+(--)	Rh+(--)
	-	Rh(--)	Rh(--)	Rh(--)	Rh+(--)	Rh+(--)	Rh+(--)
Rh+(--)	-	Rh(--)	Rh(--)	Rh(--)	Rh+(--)	Rh+(--)	Rh+(--)
	+	Rh+(--)	Rh+(--)	Rh+(--)	Rh(++)	Rh(++)	Rh(++)
Rh(++)	+	Rh+(--)	Rh+(--)	Rh+(--)	Rh(++)	Rh(++)	Rh(++)
	+	Rh+(--)	Rh+(--)	Rh+(--)	Rh(++)	Rh(++)	Rh(++)

Рис. 1.18. Наследование резус-фактора крови у человека



Рис. 1.20. Модификационная изменчивость



Рис. 1.23. Стабилизирующий отбор (утрата скелета — древнейшие обитатели Земли)

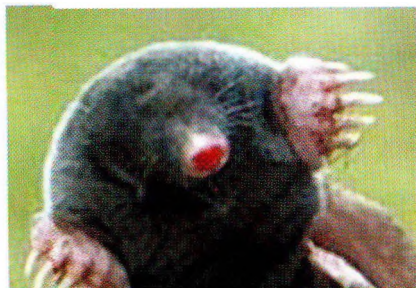


Рис. 1.24. Движущий отбор (утрата глаз у крота)



Рис. 1.25. Дизруптивный отбор (окраска раковины виноградной улитки)



а



б

Рис. 1.28. Цветки хризантем: а — диплоидная форма ($2n$); б — полиплоидная форма



Рис. 1.30. Монозиготные близнецы



б

Рис. 2.1. Внешний вид ребенка с синдромом Дауна: а — монголоидный разрез глаз, макрогlossия; б — «обезьянья складка» на ладонях

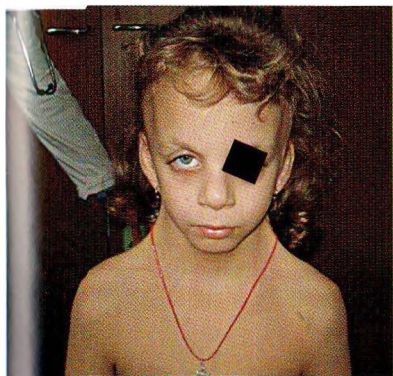


Рис. 2.2. Проявления моносомии X-хромосомы (синдром Шерешевского—Тернера)

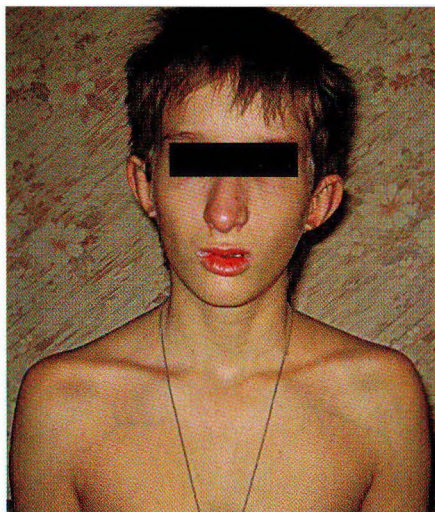
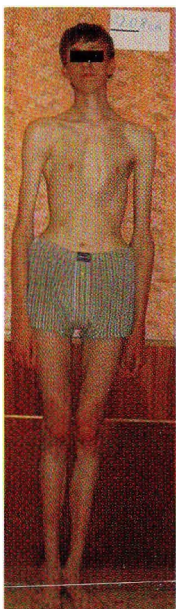
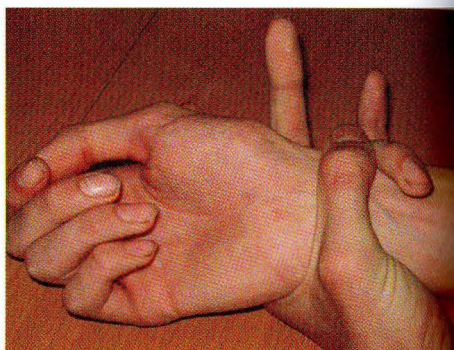


Рис. 2.3. Внешний вид мальчика с синдромом Клайнфельтера



а



б

Рис. 2.4. Синдром Марфана: (а — высокий рост, астеническое телосложение; б — арахнодактилия)

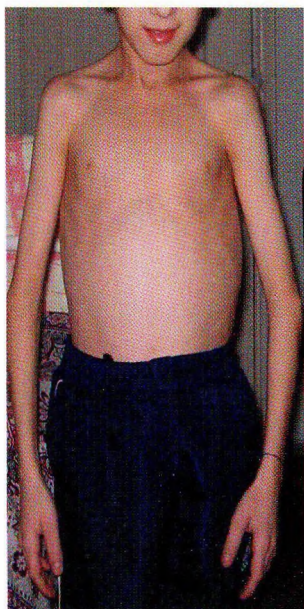


Рис. 2.6. Муковисцидоз



Рис. 2.5. Нейрофиброматоз



Рис. 2.7. Наследование дальтонизма

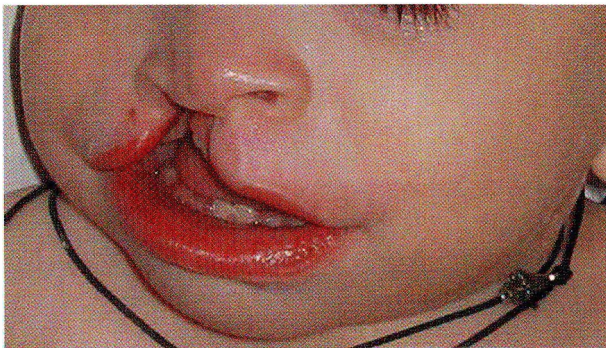


Рис. 2.8. Расщелина верхней губы и нёба

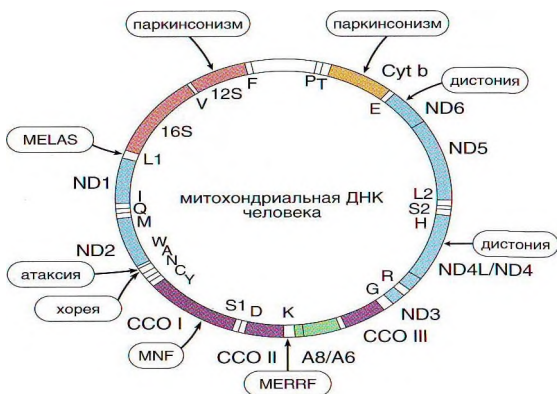


Рис. 2.9. Митохондриальная ДНК человека

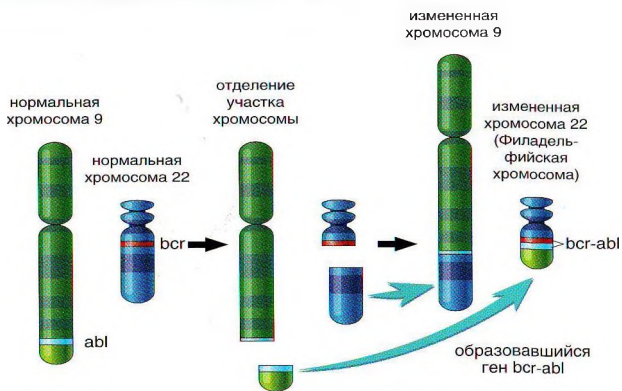


Рис. 2.10. Филадельфийская хромосома



Рис. 2.11. Санкт-Петербург, здание Кунсткамеры



Рис. 2.12. Последствия приема во время беременности успокаивающего средства талидомида

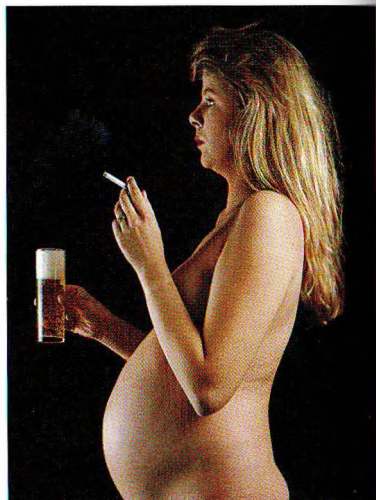


Рис. 2.13. Тератогенез

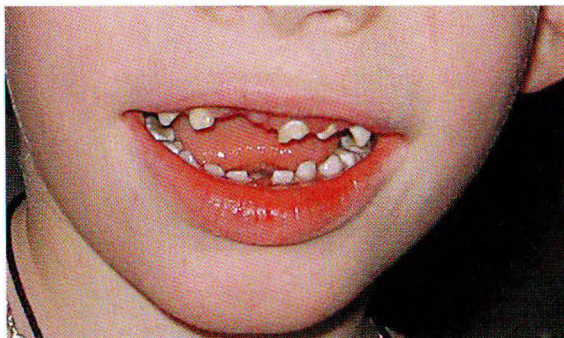


Рис. 2.14. Пример дефекта зубов



Рис. 2.15. Дефекты строения ушной раковины



Рис. 2.16. Пример поражения глаз (при синдроме Горлин–Гольца)



б

Рис. 2.17. Примеры нарушения строения черепа: а — акроцефалия; б — макроцефалия (при синдроме Сотоса)



Рис. 2.18. Спинномозговая грыжа



Рис. 2.19. Прогрессирующая мышечная дистрофия, тип Дюшенна



а



б

Рис. 2.20. Примеры заболеваний кожи: а — ихтиоз; б — эктодермальная дисплазия, гидротическая форма у монозиготных сибсов)

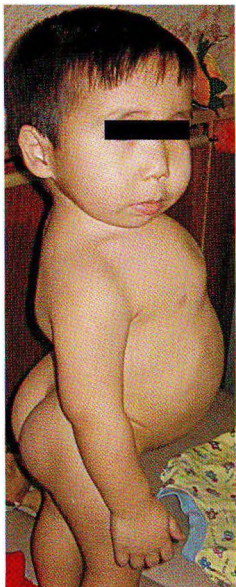


Рис. 2.21. Пример деформации скелета (при синдроме Книста; диспропорциональная низкорослость связана с прогрессирующим кифосколиозом)

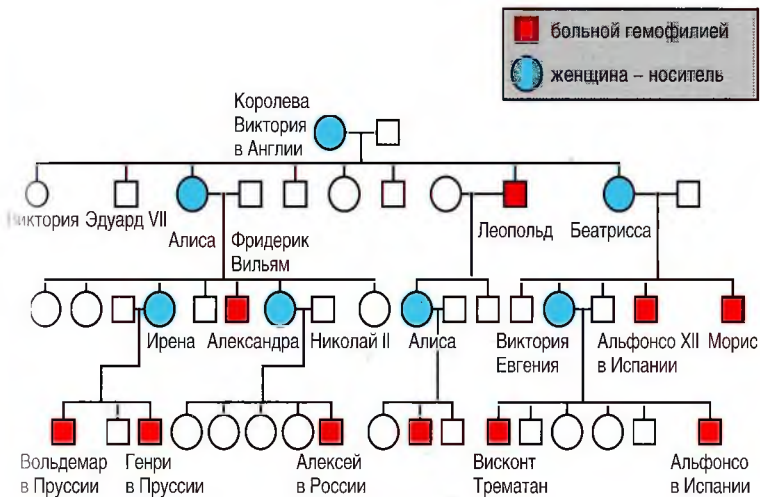
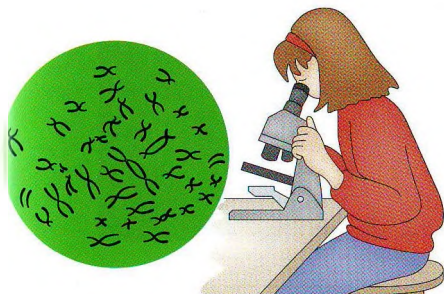
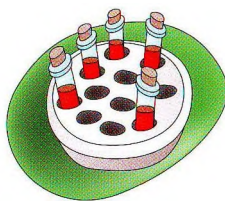


Рис. 3.2. Наследование гемофилии в царских домах Европы



число дицентриков и колец на клетку

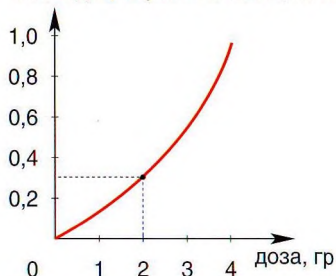
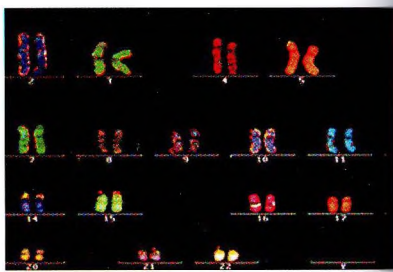
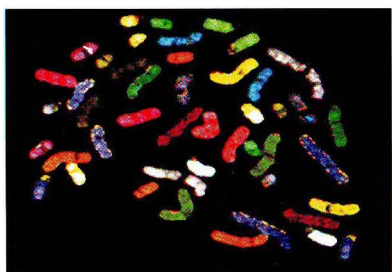
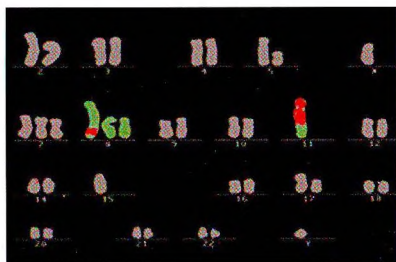


Рис. 3 (Приложение). Применение методов цитогенетической дозиметрии



а

б



в

Рис. 4 (Приложение). Многоцветная флуоресцентная *in situ* гибридизация 24-цветный FISH (материалы фирмы «MetaSystems GmbH»): а — метафазная пластинка; б — раскладка хромосом; в — анализ транслокации хромосом 8 и 11 человека

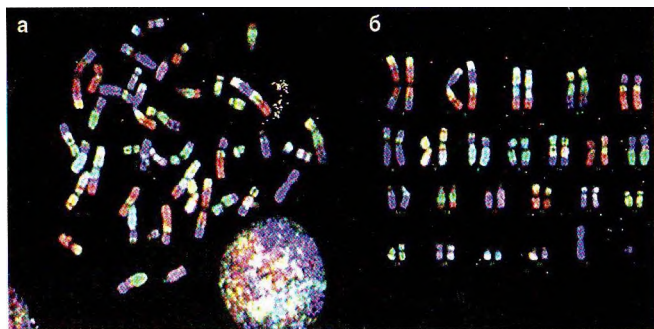


Рис. 5 (Приложение). Цветная исчерченность хромосом человека при RXFISH (материалы фирмы «Applied Imaging»): а — метафазная пластинка; б — раскладка хромосом



Рис. 7 (Приложение). Амплификаторы для проведения ПЦР

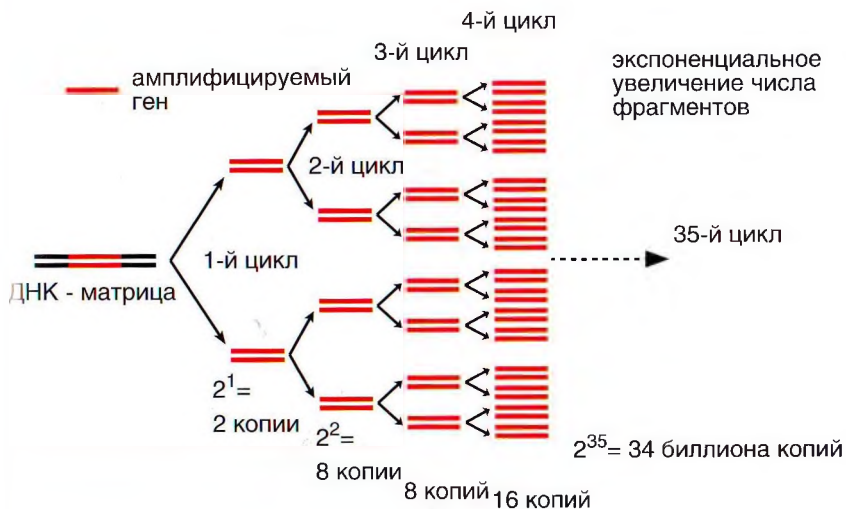


Рис. 8 (Приложение). Увеличение числа копий искомого фрагмента ДНК при ПЦР

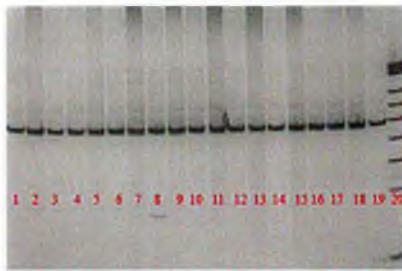


Рис. 9 (Приложение). Электрофорез продуктов ПЦР. Окраска серебром: 1–19 — продукт амплификации искомого фрагмента матричной ДНК, 20 — маркер веса 500 с лестницей по 50 п.н.

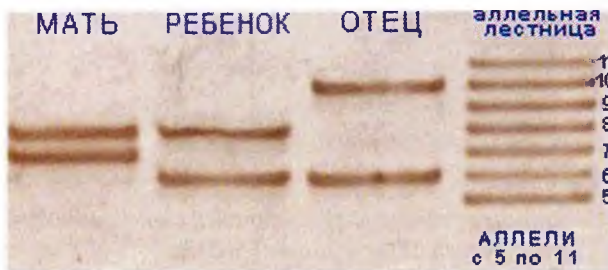
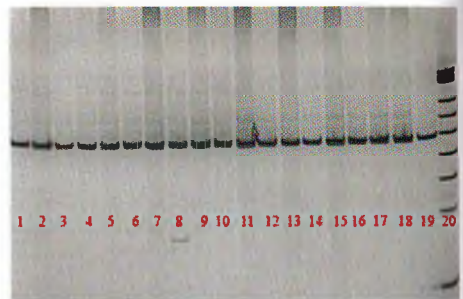
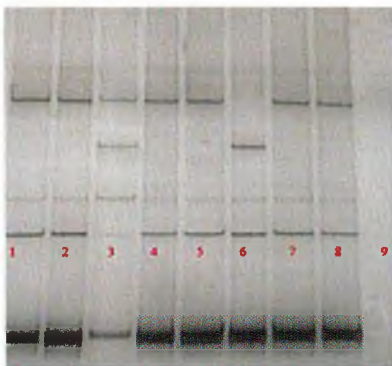


Рис. 10 (Приложение). Принципы определения отцовства методом косвенной ДНК-диагностики



а

б

Рис. 11 (Приложение). Результаты исследования мутаций мажорного локуса гена b-raf (а) и полиморфизма MDR1 (б): а. SSCP электрофорез 15 экзон гена b-raf. 1–5, 7–8 пробы [1–2, 4–5, 7–8 — N, 3 — мутация (600 кодон, GTG на GAG, валин на глютамин)], 6 — контроль +, 9 — отрицательный контроль. б. SSCP электрофорез гена MDR, полиморфизм С3435Т

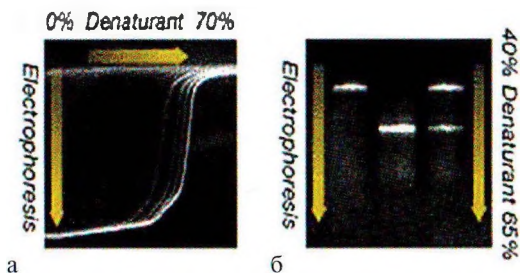


Рис. 12 (Приложение). Результаты электрофореза при DGGE: а — расхождение продуктов амплификации при разнонаправленности изменения градиента денатурирующего субстрата и напряжения; б — расхождение продуктов амплификации при одинаправленном градиенте денатурирующего субстрата и напряжения

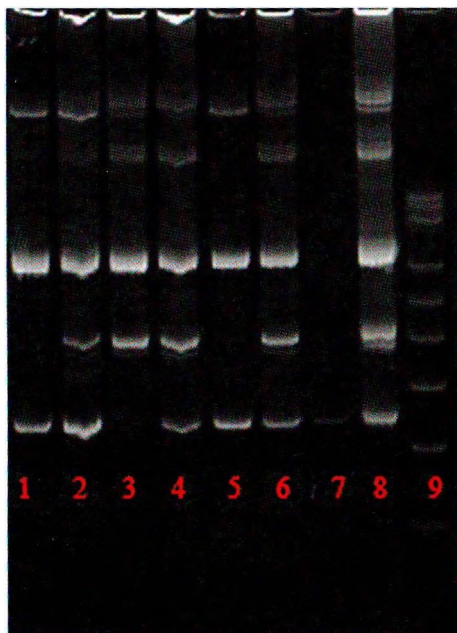


Рис. 13 (Приложение). Аллельспецифическая ПЦР гена MTHFR: 1–6 пробы (полиморфизм C677T: 1 — TT, 2 — CT, 3 — CC, 4 — CT, 5 — TT, 6 — CT), 7 — отрицательный контроль, 8 — контроль, 9 — маркер веса 500 (шаг 50)

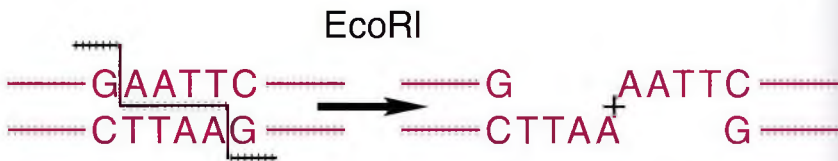


Рис. 14 (Приложение). Разрезание двух цепей ДНК рестриктазой Eco RI в сайте рестрикции

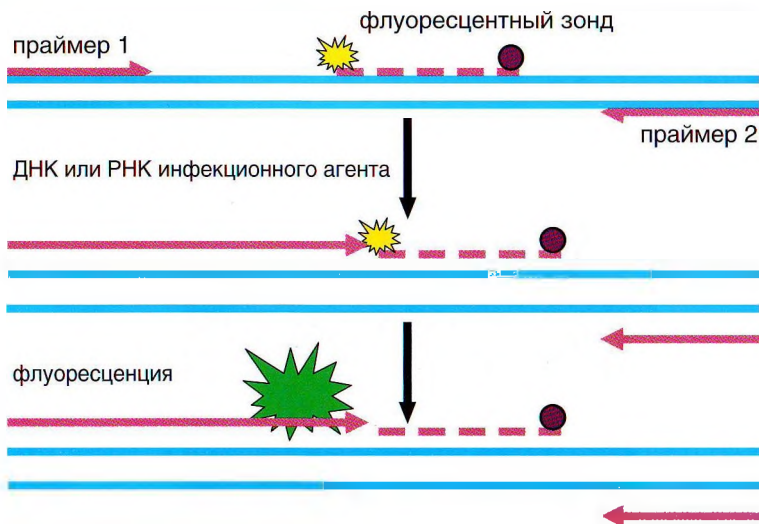
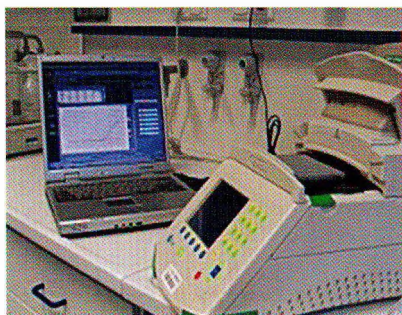
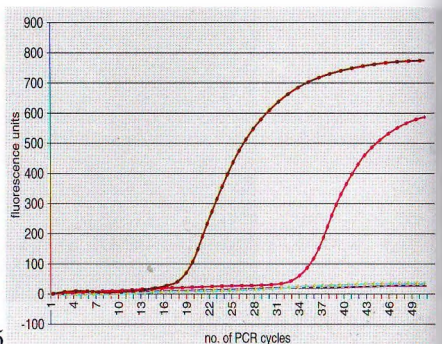


Рис. 16 (Приложение). Схема ПЦР с использованием TagMan-зонда



а



б

Рис. 17 (Приложение). Прибор фирмы Bio Rad: а — прибор; б — типичные кривые изменения флуоресцентного сигнала, отображаемые на дисплее прибора

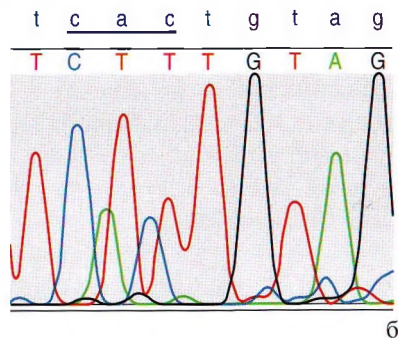
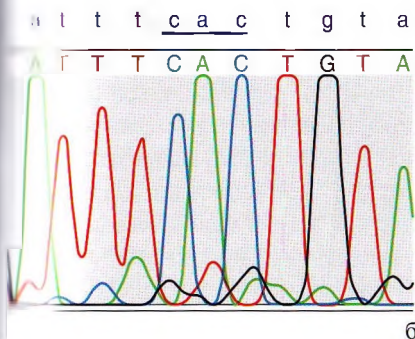
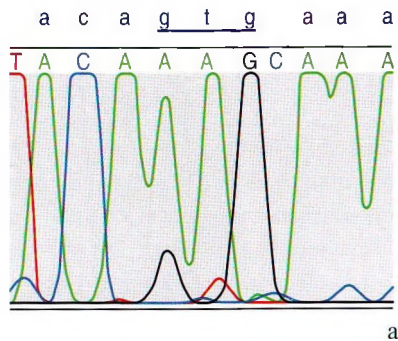
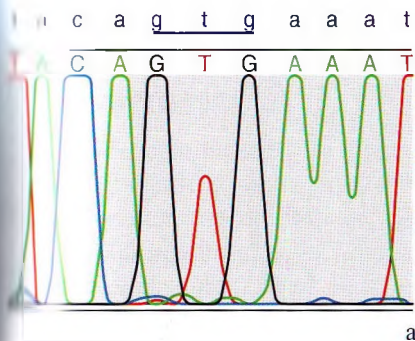


Рис. 18 (Приложение). Больной А. Подчеркнут 600-й кодон: а) прямая опорная последовательность — GNG, б) обратная последовательность — CAC. Результаты исследования свидетельствуют о нормальной нуклеотидной последовательности данного экзона

Рис. 19 (Приложение). Больной В. Подчеркнут 600-й кодон: а) прямая опорная последовательность — AAG, б) обратная последовательность — CTT. Результаты исследования свидетельствуют о наличии мутации в 600-м кодоне 15-го экзона гена B-raf (прямая GTG на AAG, обратная CAC на CTT), приводящей к замене аминокислоты Val на Lys

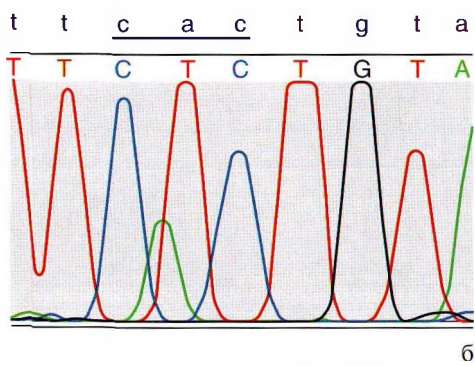
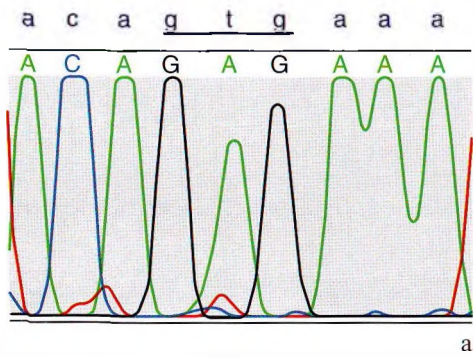


Рис. 20 (Приложение). Больной С. Подчеркнут 600-й кодон: а) прямая опорная последовательность — ААГ; б) обратная последовательность — СТТ. Результаты исследования свидетельствуют о наличии мутации в 600-м кодоне 15-го экзона гена *V-raf* (прямая GTG на GAG, обратная САС на СТС), приводящей к замене аминокислоты Val на Glu

Фенилкетонурия

Заболевание впервые описано в 1934 г. Это одна из наиболее распространенных форм наследственных заболеваний с нарушением аминокислотного обмена. Частота фенилкетонурии составляет 1:10 000 новорожденных, однако этот показатель сильно варьирует для разных популяций — от 1:2600 в Турции до 1:119 000 в Японии. В России это заболевание встречается с частотой 1:6350, причем в Москве реже, 1:118 000 новорожденных. Известно несколько форм фенилкетонурии, которые различаются по тяжести течения. Ген, ответственный за развитие «классической» фенилкетонурии, локализован в длинном плече хромосомы 12.

Болезнь связана с дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы, обеспечивающего превращение фенилаланина в тирозин. Избыточный фенилаланин накапливается в крови и моче больных, а затем превращается в фенилпировиноградную кислоту, которая оказывает токсическое действие на центральную нервную систему. Нарушаются функции печени, обмен белков.

Ребенок с фенилкетонурией рождается здоровым. С началом кормления с молоком матери или искусственным детским питанием в его организм начинает поступать фенилаланин, и тогда развивается заболевание. Ребенок может быть вялым или, наоборот, слишком возбудимым, от мочи и пота исходит характерный «мышиный» запах. У детей развивается умственная отсталость, наблюдаются судороги.

Большинство больных — голубоглазые блондины со светлой кожей. Это связано с недостаточным синтезом пигмента меланина.

Фенилкетонурия — пример успешной коррекции в случае раннего выявления заболевания. При скрининговой (просеивающей) диагностике в 2,5 мл свежей мочи ребенка добавляют 10 капель 5% раствора треххлористого железа и уксусной кислоты. Сине-зеленое окрашивание указывает на наличие заболевания.

Специальная диета, проводимая с первого месяца жизни ребенка и до достижения им пубертата (возраста полового созревания), предотвращает развитие умственной отсталости и другие проявления болезни.

Галактоземия

Ее частота составляет 35 000–50 000. Ген, ответственный за возникновение галактоземии, локализован в коротком плече хромосомы 9.

Заболевание развивается при вскармливании младенца материнским молоком. Галактоза является составной частью молочного сахара — лактозы. В норме галактоза превращается в глюкозу и в этом виде усваивается организмом. При заболевании из-за недостаточной активности фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в крови больного происходит накопление галактозы. Это приводит к поражению печени, нервной системы, глаз и других органов.

Болезнь проявляется уже в первые дни жизни. Наблюдают расстройства пищеварения, желтуху, поражение печени и селезенки, катаракту. Развивается умственная отсталость.

Диета, не содержащая молочного сахара, предотвращает развитие заболевания.

Муковисцидоз

Муковисцидоз (кистофиброз) — одно из тяжелейших заболеваний детского возраста. Средняя продолжительность жизни больных составляет 25 лет. Для европейской популяции средняя частота составляет 1:2500, в то время как в Африке заболевание встречается довольно редко, 1:100 000–170 000. В России ежегодно рождается 700–750 детей с муковисцидозом. Ген, ответственный за развитие болезни, локализован в длинном плече хромосомы 7. В нем обнаружено около 1000 типов мутаций (по другим данным — 5000), из которых 300 вызывают клинические проявления (рис. 2.6, см. цв. вклейку).

Ген кодирует белок — регулятор трансмембранной проводимости для ионов хлора. Это приводит к избыточному выделению хлоридов, в результате чего происходит избыточное выделение густой слизи. Патология затрагивает поджелудочную железу, печень, бронхи, потовые, слюнные, слезные, ушные железы. Выводные протоки поджелудочной железы закупориваются, слизь не выводится, образуются кисты. В просвет кишечника не поступают ферменты поджелудочной железы. Из-за закупорки мелких бронхиальных путей и присоединения инфекции развиваются бронхиты, пневмонии, у каждого четвертого больного — астма. Параллельно наблюдают тяжелые поражения желудочно-кишечного тракта. Гнилостные процессы приводят к вздутию живота, обильному зловонному стулу

с примесью жира. При одной из форм уже в первые сутки после рождения наблюдается полная непроходимость кишечника. Интеллектуальное развитие детей не страдает.

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Это одна из наиболее распространенных форм наследственной патологии эндокринной системы, которая поддается полному излечению, если оно начато в первые месяцы жизни ребенка. Различают первичный (1:3500 новорожденных), вторичный (1:25 000) и третичный (1:250 000). Первичный гипотиреоз развивается в результате генетических дефектов непосредственно в щитовидной железе новорожденных; вторичный и третичный развиваются после патологических процессов в щитовидной железе или в результате повреждения гипоталамуса. Существует фенкопия врожденного гипотиреоза — эндемический зоб, связанный с дефицитом йода в некоторых регионах.

При врожденном гипотиреозе у детей наблюдают нарушения формирования скелета, поражение центральной нервной системы (замедление реакции на внешние раздражители, снижение способности концентрировать внимание, ухудшение памяти, вялость, сонливость, апатичность, реже — нарушение сна, повышенная возбудимость, беспокойство). Отставание в психическом развитии ведет к идиотии. С возрастом проявляется задержка развития половых желез. Внешне можно заметить одутловатость, отеки лица и конечностей, грубый и хриплый голос, сухость кожи, ломкость и выпадение волос.

X-СЦЕПЛЕННЫЙ ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Гипофосфатемия

Заболевание проявляется в нарушениях скелета. Характерны низкий рост, ограниченная подвижность суставов. Походка неуверенная, в тяжелых случаях больные вообще не могут ходить. Гипофосфатемия не поддается лечению витамином D, и в этом ее основное отличие от «обычного» рахита. У женщин заболевание менее выра-

жено, что можно интерпретировать как неполное доминирование. Ген, ответственный за данное заболевание, локализован в коротком плече X-хромосомы.

X-СЦЕПЛЕННЫЙ РЕЦЕССИВНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Гемофилия

Гемофилия является классическим примером признака, сцепленного с X-хромосомой. Существуют две формы этого заболевания — А и В. Частота их составляет соответственно 1:2500 и 1:25 000 новорожденных мальчиков. Гены, ответственные за возникновение обеих форм гемофилии, локализованы на соседних сегментах длинного плеча X-хромосомы.

При гемофилии нарушена свертываемость крови, так что даже небольшие травмы могут привести к тяжелым последствиям. Заболевание распознают обычно на 2—3-м году жизни, когда ребенок уже начинает ходить. Из-за кровоизлияний в крупные суставы развиваются артрозы.

Гемофилия проявляется только у мужчин. Теоретически для того чтобы гемофилией болела девочка, она должна родиться от гетерозиготной матери и больного гемофилией отца. В этом случае половина рожденных девочек будут больны, а половина — здоровы, но они будут, как и мать, гетерозиготными носительницами дефектного гена. Описаны два брака между такими супругами. Все рожденные дочери были здоровы; по-видимому, гомозиготное носительство гена гемофилии у женщин несовместимо с жизнью.

Гетерозиготное носительство гена гемофилии имело место у многих женщин — членов монарших семей Европы. Анализ родословной приведен в третьей части. Половина их сыновей получили этот ген. Так, от кровотечения умер король Франции Карл IX, унаследовавший гемофилию от своей матери Екатерины Медичи. Гемофилией страдал и царевич Алексей, сын последнего российского императора Николая II и императрицы Александры Федоровны. Возможно, если бы наследник был здоров, судьба России могла бы сложиться совсем иначе. Однако история не имеет сослагательного наклонения.

ДАЛЬТониЗМ

Дальтонизм наследуется по такому же принципу, что и гемофилия (рис. 2.7, см. цв. вклейку). Дальтоники не различают красный и зеленый цвета. Следовательно, им нельзя управлять автомобилем, а при переходе улицы следует соблюдать особую осторожность. Строго говоря, дальтонизм сложно отнести к заболеваниям, поскольку во всем остальном эти люди совершенно нормальны; правильнее говорить о признаке.

Синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой

Синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой (синдром Мартина—Белл) следует рассмотреть отдельно, поскольку данное заболевание не укладывается полностью в критерии X-сцепленного рецессивного наследования. Лишь у 80% мужчин наблюдаются клинические признаки, остальные 20% — практически нормальные люди, однако они могут передавать болезнь потомству. Строго говоря, это заболевание относят к группе болезней экспансии числа нуклеотидных повторов.

ПОЛИГЕННЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Многие признаки, нормальные и аномальные, обусловлены взаимодействием нескольких генов. Суммарный эффект при этом не является простой арифметической суммой характеристик, определяемых отдельными генами. Он проявляется только в том случае, когда превышен некоторый порог. При полигенном наследовании, для того чтобы заболевание проявилось, необходимо унаследовать целый комплекс генов. Это можно продемонстрировать на примере врожденного порока развития — расщелины верхней губы и нёба. Это довольно распространенное заболевание — каждые 11 мин в мире рождается ребенок с таким дефектом. Оба родителя, как правило, здоровы, но каждый из них может быть носителем генов, количества которых недостаточно для формирования дефекта. Если случайным образом ребенок унаследует «критическое», пороговое количество «аномальных» генов, у него возникнет порок развития (рис. 2.8, см. цв. вклейку).

Вообще при полигенной обусловленности комплекс «дефектных» генов можно унаследовать как от одного, так и от обоих родителей.

В одних случаях наблюдают доминантный тип наследования, в других — рецессивный, в третьих — сцепленный с полом и т.д. Наличие неполного набора генов данного комплекса может либо вообще не проявляться, либо проявляться в виде отдельных симптомов, которые близки к основному заболеванию. Предполагают, что уровень интеллекта отчасти контролируется группой генов аддитивного действия, поэтому легкие степени слабоумия так же, как и высокий уровень интеллекта, имеют столь неопределенный тип наследования. В этом случае огромную роль играют социальные условия.

Как правило, полигенное наследование характерно для заболеваний с наследственным предрасположением. Имеются данные о полигенном наследовании псориаза, форм сахарного диабета, некоторых нервно-мышечных, нервных и психических заболеваний, в частности шизофрении.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Чем обусловлено появление генных заболеваний?
2. На чем основана классификация наследственных заболеваний?
3. Перечислите типы наследования признаков у человека.
4. Чем отличается аутосомно-рецессивный тип наследования от аутосомно-доминантного?
5. В чем проявляются особенности X-сцепленного доминантного наследования по сравнению с X-сцепленным рецессивным?
6. Объясните, почему гемофилией болеют только мужчины?
7. Что такое полигенное наследование? В чем его особенности?

МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

В отличие от генных и хромосомных болезней, развитие мультифакториальных болезней обусловлено не только наследственными факторами, но и влиянием внешней среды.

Наследственная предрасположенность может определяться как одним геном (тогда говорят о моногенной предрасположенности), так и совместным действием нескольких генов (в этом случае имеет место полигенная основа).

Наследственные болезни, связанные с действием многих факторов, называют еще мультифакториальными.

Если наследственная предрасположенность имеет моногенную природу, для развития заболевания необходимо действие специфического фактора среды. Без него болезнь не проявится даже при наличии дефектного гена. При полигенной предрасположенности необходимо сочетание комплекса дефектных генов и факторов внешней среды.

Иными словами, болезни с наследственной предрасположенностью имеют генетическую и негенетическую составляющие. Внешние факторы могут быть как средовыми, так и поведенческими, социальными и т.д.

Болезни с наследственной предрасположенностью составляют более 90% от общего числа наследственных болезней человека. В их число входят ревматизм, ишемическая болезнь серд-

на, псориаз, сахарный диабет, шизофрения, бронхиальная астма и многие другие. Можно выделить их основные особенности:

- высокая частота в популяции. Около 1% населения страдает шизофренией, 5% — сахарным диабетом, около 30% — гипертонией и т.д.;
- наследование заболевания не подчиняется менделевским законам;
- степень проявления заболевания варьирует в широких пределах — от ярко выраженной клинической картины до скрытых форм;
- проявление болезни зависит от возраста и пола человека, действия факторов внешней среды и т.д.

Следует помнить, что наследственная предрасположенность к болезни может реализоваться и вследствие образа жизни. Наследственная предрасположенность включает индивидуальные и семейные компоненты в результате неповторимой уникальности индивида (его генетической конституции) и наличием общих генов с генами близких и дальних родственников. При превышении определенных значений предрасположенности — так называемого «порога подверженности» — запускается механизм развития мультифакториального признака или заболевания. Индивид даже с необычайно высокой подверженностью к заболеванию может не заболеть и при благоприятных для болезни условиях среды. Вместе с тем возможна обратная ситуация. Эти проблемы обсуждались в предыдущей части.

Наследуемость — степень, с которой предрасположенность определяется генетическими факторами, в сравнении с факторами среды. Поиск генетических причин, ответственных за предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям, подразумевает определение ассоциации болезни с полиморфными маркерами (генами и антигенами) и сцепления болезни с ДНК-маркерами. Существует понятие коэффициента наследуемости. Это статистический параметр, характеризующий вклад генов в развитие признака. Он может составлять от 0 до 100%. Низкое его значение говорит о незначительном вкладе генов, высокое — о существенном. Для большинства мультифакториальных заболеваний с наследственной предрасположенностью наследуемость превышает 60% (шизофрения — 85%, бронхиальная астма — 80%, сердечно-сосудистые заболевания — 65%).

Ассоциация — более высокая частота определенного полиморфного гена-маркера при конкретном заболевании. Например, ассоци-

ации между антигенами системы HLA с рядом мультифакториальных заболеваний.

Сцепление относится к двум генам, расположенным в одной хромосоме на определенном (и определяемом) расстоянии друг от друга.

Рассмотрим несколько примеров заболеваний.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальная гипертензия и выделяемая за рубежом ее разновидность — эссенциальная гипертензия — имеют сходную клиническую симптоматику. Это гетерогенная группа болезней, основным клиническим проявлением которой является повышение уровня артериального давления крови и связанные с этим повышением осложнения: инфаркты, инсульты, почечная недостаточность.

В настоящее время выделены свыше 100 генов, продукты которых прямо или косвенно участвуют в механизмах развития артериальной гипертензии. Ряд генов, формирующих предрасположенность к артериальной гипертензии, вносят существенный вклад в этиологию другого широко распространенного заболевания с наследственной предрасположенностью — атеросклероза.

Опытные врачи-клиницисты давно отметили, что атеросклероз «ходит» за артериальной гипертензией, как тень за человеком, и нередко обе эти формы сочетаются у одного и того же больного индивида, страдающего ожирением и сахарным диабетом.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

В конце XX в. была разработана концепция атерогенеза, объясняющая, что в основе механизмов развития атеросклероза лежит накопление липидов и липопротеинов низкой плотности в сосудистой стенке.

В настоящее время большое значение приобрела диагностика предрасположенности к атеросклерозу, которая учитывает молекулярно-генетические критерии, в первую очередь повышенную концентрацию липидов в плазме крови, нарушение процессов свертывания крови и целостности сосудистой стенки, обуславливающих развитие двух сходных по симптоматике заболеваний: артериальной гипертензии и атеросклероза, может обуславливаться общностью генов.

Около 40% терапевтических больных в возрасте 15–75 лет имеют одновременно две болезни, а у каждого пятого терапевтического больного одновременно проявляются четыре болезни — синдропа-

ческий конгломерат. Такие сочетания могут быть чисто случайными, но могут быть результатом общности этиологии и патогенеза.

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ БОЛЕЗНИ

Количество генов, контролирующих развитие и функционирование бронхолегочной системы человека, достигает 2000. Связанные с этими генами бронхолегочные болезни выявляют у 60% пациентов пульмонологических стационаров. На долю моногенных болезней бронхов и легких приходится от 5 до 35% контингента больных с неспецифическими болезнями легких. Их суммарная частота составляет 4:1000. Следует заметить, что мультифакториальные заболевания часто сочетаются с моногенными болезнями. Не является исключением и бронхолегочная патология, которая сочетается с синдромами Марфана, Элерса–Данлоса, муковисцидозом, мукополисахаридозами и др.

Факторами риска развития бронхолегочной патологии являются курение, гиперактивность дыхательных путей, частые острые респираторные заболевания (особенно в детстве), профессиональные вредности (кадмиевая и угольная пыль, неспецифические поллютанты), загрязнение окружающей среды; престарелый и старческий возраст.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ I ТИПА

Сахарный диабет I типа (СД I), или инсулинзависимый сахарный диабет, относят к тяжелым мультифакториальным заболеваниям. Клиника сахарного диабета хорошо изучена, известна симптоматическая аббревиатура СД 1—3 «п» (полифагия, полидипсия и полиурия) и 2 «г» (гипергликемия и глюкозурия).

Мультифакториальная модель наследования СД I предполагает, что манифестация болезни определяется суммарным действием генетических и средовых факторов. Это подтверждается близнецовыми исследованиями, свидетельствующими, что заболеваемость СД I типа у монозиготных близнецов составляет 40–50% в разных популяциях.

Современным подходом в изучении предрасположенности к СД I является анализ ассоциации этого заболевания с полиморфными ДНК-маркерами.

Помимо перечисленных к наиболее распространенным мультифакториальным заболеваниям относят и бронхиальную астму, и язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, и другие.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каковы причины мультифакториальных болезней?
2. Какие заболевания имеют наследственную предрасположенность?
3. Какие типы наследования существуют для генных заболеваний? Каков их характер?
4. Приведите примеры X-сцепленных заболеваний. Какое из них сыграло трагическую роль в истории России в начале XX в.?

ДРУГИЕ ФОРМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Как уже отмечено, большая часть генетической патологии не подчиняется менделевским законам наследования.

Ниже приведены основные классы таких заболеваний.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Результаты международной программы «Геном человека» показали, что митохондриальная ДНК (мтДНК), выделенная из костей черепа современного человека, по нуклеотидному составу совпадает с мтДНК, выделенной из костей черепа ископаемого человека, проживавшего на севере Африканского континента предположительно 150–200 тыс лет назад. Поскольку сперматозоид — «капсула с ДНК», а яйцеклетка обладает цитоплазмой, в которой присутствуют все клеточные органеллы, и, таким образом, митохондрии наследуются только по материнской линии, этот общий предок был назван Африканской Евой. Такое происхождение мтДНК было положено в основу гипотезы Г. Уилсона (1987 г.) о происхождении вида *Homo sapiens* (человек разумный) от этого ископаемого первобытного человека. Данной гипотезой воспользовались современные креационисты, по-

считавшие, что она является доказательством божественного сотворения мира, согласно которой человек произошел от общих предков — Евы и Адама, живших в библейском Раю в междуречье между Тигром и Ефратом. Митохондриальные болезни являются болезнями материнского наследования.

Основная функция митохондрий — физико-химические реакции, связанные с тканевым дыханием и синтезом АТФ (аденозинтрифосфат), происходящим благодаря процессам окисления и фосфорилирования. АТФ запасает и хранит энергию для окисления. Геном митохондрий полностью расшифрован.

В 1970–1980-х гг. появились первые сообщения о митохондриальных и пероксисомных болезнях.

Митохондриальные болезни (рис. 2.9, см. цв. вклейку) — обширная группа заболеваний, обусловленных разобщением процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях. Причины митохондриальных болезней хорошо изучены — точковые мутации и обширные делеции в мтДНК или ядерной ДНК, в которой возникают межгеномные сигнальные эффекты.

Для митохондриальных болезней характерна полисистемность поражения. Первые клинические проявления со стороны нервной системы на 2–3-м году жизни разнообразны (атаксия, задержка психомоторного развития, миоклонус-эпилепсия, инсультоподобные кризы). В патологический процесс постепенно вовлекаются сердце (кардиомиопатия, нарушение проводимости миокарда), органы зрения (атрофия зрительных нервов, катаракта, наружная офтальмоплегия, пигментная дегенерация сетчатки), почки, печень, эндокринная система. Пример митохондриальных болезней — атрофия Лебера (следствие точковой мутации), болезни Кирнс–Сэйра, Лея, Вольфрама, Пирсона (делеции митохондриальной ДНК).

ПЕРОКСИСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Пероксисомы представляют собой круглые или овальные органеллы, находящиеся во всех клетках организма (кроме зрелых эритроцитов); их диаметр 0,2–1,0 мкм. Количество, размеры и форма пероксисом варьируют в разных тканях: больше всего пероксисом в клетках печени и почек, меньше (и меньшего размера) в клетках кожи и мозга. В пероксисомах нет своей ДНК, и они не производят,

«импортируют» составляющие их белки пероксины, вовлеченные в биогенез органелл. Нарушения биогенеза пероксисом сопровождается снижением их количества или полным отсутствием в клетках разных тканей организма, что приводит к развитию пероксисомных болезней, встречаемых с частотой 1:25 000–50 000 человек.

В настоящее время известно 17 нозологических форм, почти все наследуются по аутосомно-рецессивному типу, и большинство проявляются в раннем детском возрасте. Для этих заболеваний характерны генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм — разная клиническая картина при мутациях в одном и том же гене и развитие одного симптомокомплекса при мутациях в разных генах.

Классификация пероксисомных болезней:

- Комплексные дефекты или генерализованное нарушение функций (пероксисомы отсутствуют, или их число резко снижено), например, болезнь Рефсума новорожденных, неонатальная аденолейкодистрофия, ризомиелическая точечная хондродисплазия, цереброгепаторенальный синдром Целвегера и цельвегероподобный синдром.
- Структура пероксисом сохранена, но имеется мутация в гене, контролирующем единичный фермент, например, акаталазия, болезнь Рефсума взрослых, псевдонеонатальная аденолейкодистрофия, X-сцепленная аденолейкодистрофия и др.

Большинство пероксисомных болезней имеют выраженную неврологическую симптоматику.

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Лизосомные болезни (болезни лизосомного накопления) — общее название наследственных заболеваний, связанных с нарушением функции лизосом (от греч. *lysis* — растворение и *soma* — тело), т.е. внутриклеточных органелл, которые осуществляют переваривание экзогенного материала (например, бактерий) или отработавших органелл клетки с помощью ферментов. Ферменты — кислые гидролазы — расщепляют макромолекулы на их первичные составляющие: аминокислоты, моносахариды, жирные и нуклеиновые кислоты. Генетически детерминированное нарушение синтеза одного или нескольких ферментов лизосом приводит к накоплению в них спе-

цифического субстрата этих ферментов (мукополисахаридов, ганглиозидов, липидов, гликопротеинов и т.д.). Соответственно, выделяют следующие группы лизосомных болезней: мукополисахаридозы, ганглиозидозы, липидозы, гликопротеинозы, муколипидозы, лейкодистрофии. В большинстве случаев такие заболевания приводят к летальному исходу в детском или подростковом возрасте. Специфическое лечение отсутствует.

БОЛЕЗНИ ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА

В 1990-х годах были выделены болезни геномного импринтинга и болезни экспансии числа нуклеотидных повторов, которые, правда, частично вошли в классификацию моногенных болезней, учитывающую мутационные спектры и методы ДНК-диагностики.

Импринтинг — подавление генов, пришедших от одного из родителей, благодаря избыточному метилированию. Отдельным генам свойственен определенный рисунок распределения метилированных остатков цитозина, которые располагаются в основном в промоторной области.

Случается, например, что ген, пришедший от отца, сильнее метилирован и неактивен, тогда как гомологичный материнский ген активно транскрибируется. В этом случае говорят о наличии родительского импринтинга (от англ. *imprint* — оставлять отпечаток, след, запечатлеть). Нарушение экспрессии гена может менять характер доминирования.

На приведенной ниже схеме можно проследить закономерности передачи доминантных *A* и рецессивных *a* генов

♀	♂	
	<i>A</i>	<i>a</i>
<i>A</i>	<i>AA</i>	<i>Aa</i>
<i>a</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>

Допустим теперь, что один из генов заблокирован (*A**). Тогда у потомков будем наблюдать проявление в 50% случаев доминантных признаков (*A*A*, *Aa*), и в 50% — рецессивных (*A*a*, *aa*).

♀	♂	
	<i>A</i>	<i>a</i>
<i>A</i> *	<i>A</i> * <i>A</i>	<i>A</i> * <i>a</i>
<i>a</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>

Импринтингу подвергается относительно небольшое число генов млекопитающих — около 0,1% из десятков тысяч имеющихся, среди них идентифицировано около двадцати генов.

С геномным импринтингом связана и однородительская дисомия, т.е. наследование обеих копий целой хромосомы или ее части от одного родителя (при отсутствии соответствующего генетического материала от другого родителя), являющаяся исключением из менделевских принципов наследования. Она встречается редко и вызывает, например, синдром Прадера–Вилли и синдром Ангельмана.

У 20–30% больных с синдромом Прадера–Вилли, имеющих по данным цитогенетического исследования нормальный кариотип, с помощью молекулярно-биологических методов обнаруживают дисомию материнской хромосомы 15. Отцовская хромосома 15 у таких больных отсутствует.

Возможный механизм дисомии — элиминация лишней хромосомы у плода с трисомией на ранних стадиях эмбриогенеза. Болезнь проявляется в том случае, если элиминируется лишняя хромосома, происходящая из нормальной гаметы.

Предполагают, что однородительская дисомия служит причиной внутриутробной задержки развития, умственной отсталости и микроцефалии. Эти предположения пока не подтверждены молекулярно-биологическими исследованиями.

БОЛЕЗНИ ЭКСПАНСИИ ЧИСЛА НУКЛЕОТИДНЫХ ПОВТОРОВ

ДНК может кодировать не только нормальную пептидную цепь, но и так называемые цепи-тракты, состоящие из повторения аминокислот (например, если возрастает количество копий триплета). Примером может служить уже упоминавшийся синдром Мартина–Белл, или умственной отсталости с ломкой X-хромосомы. На теломерном участке длинного плеча X-хромосомы присутствуют короткие, не-

сколько п.н., повторяющиеся последовательности ДНК. В норме число копий должно быть от 2 до 54. При 54 и несколько большем количестве еще нет клинических проявлений, но это состояние можно характеризовать как премутацию. А если их число превышает 200, проявляется заболевание.

Характерную внешность больных описать сложно, однако в качестве особенностей можно назвать высокий рост, крупные кисти и стопы, оттопыренные уши, удлиненное лицо с высоким выступающим лбом, уплощенной средней частью и толстыми губами; нижняя часто вывернута. Типичная для этого синдрома умственная отсталость оценивается как умеренная; у 10–15% проявляется глубокая олигофрения, и у такого же количества — «мягкая» умственная отсталость. Больные, как правило, социально адаптированы.

Основные диагностические признаки класса болезней экспансии.

- Усиление тяжести заболевания у больных родственников в каждом последующем поколении в пределах родословной. Это объясняется ростом числа копий повторов в циклах клеточных (митотических и мейотических) делений либо по отцовской линии (например, рост числа повторов в мужском мейозе при хорее Гентингтона), либо по материнской линии (например, рост числа повторов в женском мейозе при миотонической дистрофии). У потомков пораженных лиц заболевание проявляется раньше и протекает более стремительно.
- Корреляция тяжести симптомов с числом повторов у больных как в одной и той же семейной родословной, так и разных семейных родословных.
- Увеличение количества больных лиц в каждом последующем поколении (парадокс Шермана). Характерно, что этот парадокс зависит от того, кто из родителей передает мутацию потомкам. Основа парадокса Шермана — наличие в семейной родословной здоровых носителей премутации (состояние до превышения порога экспансии). Например, при синдроме Мартина–Белл переход из состояния премутации в полную мутацию возникает только в женском мейозе. При таком переходе число копий повторов будет заметно выше у сыновей, чем у дочерей женщин — носительниц мутации.

Лечение болезней экспансии симптоматическое.

ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Наконец, совсем недавно был выделен класс *прионных болезней* — группа нейродегенеративных заболеваний человека и животных. Клиническая феноменология большинства из них известна давно, в то время как концепция их этиологии разработана около 20 лет назад, когда был введен термин «прион» и обнаружен прионный белок (PrP). У человека известны четыре болезни, вызываемые прионами, которые манифестируют в виде инфекционных, спорадических и наследственных форм: куру, синдромы Крейтцфельда—Якоба, Герстманна—Штреусслера—Шейнкера, смертельная семейная бессонница. Болезнь Альцгеймера, или старческое слабоумие, относится к самостоятельному наследственному заболеванию, обусловленному точковыми мутациями в генах, локализованных в локусах разных хромосом, однако иногда это заболевание также причисляют к прионным болезням.

В 1967 г. Д. Гриффит высказал предположение, что инфекционный агент не содержит генетического материала, а представляет измененную форму одного из клеточных белков, самоподдерживающихся за счет автокаталитического механизма. Этот агент или белок, вызывающий скрэпи, получил название «прион» (*prion* — *proteinacious infectious particle*) или PrP (Prion Protein).

В дальнейшем на основе определения первичной структуры белка PrP был идентифицирован кодирующий его ген, названный PRNP. В свою очередь, белок PrP оказался мембранным белком, который экспрессируется в различных клетках и тканях [в основном центральная нервная система (ЦНС) и лимфоретикулярная ткань].

Нормальная и патологическая форма белка были неотличимы друг от друга по аминокислотной последовательности, но имели разную конформацию: в случае PrP^{Sc} глобула содержала 30% α -спиралей и 43% β -структур. При взаимодействии измененного белка с нормальным последний также меняет свою конформацию и взаимодействует с нормальными белками, что приводит к их изменению. Таким образом, развивается процесс, аналогичный цепной реакции.

Прионные болезни развиваются либо в результате мутаций в гене, кодирующем экспрессию прионного белка, либо при попадании в организм человека патологической формы этого белка, находящегося в составе чужеродного биологического материала, инфицирующе-

го организм человека. Всего обнаружено более 20 мутаций PRNP, достоверно связанных с наследственными прионными болезнями, мутации предположительно вызывают конформационные превращения PrP^C белка из α -структуры в β -структуру. Прионные болезни могут быть спорадическими (80–85%) и наследственными (около 15–20%). Менее 1% случаев — приобретенные заболевания. Прионные болезни считают неизлечимыми. Их лечение в основном симптоматическое, и подходы к радикальной терапии только начинают разрабатываться.

БОЛЕЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ МАТЕРИ И ПЛОДА

Эти заболевания возникают как результат иммунной реакции матери на антигены плода. Кровь плода в небольшом количестве попадает в организм будущей матери. Если плод унаследовал от отца такой аллель, которого нет у матери, то организм беременной отвечает иммунной реакцией. Антитела матери, проникая в кровь плода, вызывают у него иммунный конфликт. Хотя генетика системы резус, как отмечено в первой части, довольно сложна, в целом можно сказать, что признак резус-положительности является доминантным, а резус-отрицательности — рецессивным. Основная проблема в следующем: если гомозиготная резус-отрицательная женщина выходит замуж за резус-положительного мужчину (гетерозиготного или гомозиготного), то в организме женщины могут вырабатываться антитела, которые будут взаимодействовать с эритроцитами резус-положительного плода. Практика показывает, что вероятность резус-конфликта повышается, если мать данной женщины также была резус-отрицательной, — в таком случае у нее отмечается более высокая чувствительность к резус-антителам. Сенсибилизация (повышение чувствительности) может развиваться и в результате предшествующих беременностей или абортов.

Гемолитическая болезнь новорожденных (желтуха), обусловленная резус-несовместимостью, встречалась до 1960 г. с частотой 1:300. До введения в практику современных методов лечения гемолитическая желтуха давала тяжелые осложнения. Однако успехи профилактики ее настолько значительны, что данная область может служить примером одного из важнейших достижений медицинской генетики.

Во-первых, всех беременных женщин исследуют на резус-принадлежность. Если обнаруживают, что данная женщина резус-отрицательна, исследуют и ее супруга, чтобы установить вероятность резус-несовместимость матери и плода. Во-вторых, после учета резус-принадлежности будущих родителей проводят разъяснительную беседу о том, что первую беременность нужно обязательно сохранять, поскольку с каждой последующей вероятностью резус-конфликта повышается. В-третьих, по-видимому, отсутствие резус-фактора у девочек необходимо выявлять с раннего возраста, чтобы избежать сенсibilизации во время переливаний крови, гемотерапии. Кроме того, в течение беременности следят за показателем (титром) резус-антител. Все эти мероприятия позволяют предупредить возникновение гемолитической желтухи новорожденных или, если появятся ее признаки, начать своевременное лечение.

Если сенсibilизация произошла, риск развития заболевания составляет 50%, если отец гетерозиготен, и 100%, если он гомозиготен по гену Rh+ Rh+.

ГЕНЕТИКА И РАК

Строго говоря, рак — лишь один из видов злокачественных опухолей, происходящих из эпителия — поверхностной ткани организма, которая выстилает кожу, слизистые оболочки и некоторые внутренние каналы. В быту под термином «рак» обычно подразумевают все злокачественные опухоли и онкогематологические заболевания. Процесс превращения нормальных клеток в злокачественные — *канцерогенез*.

Опухоли бывают доброкачественные и злокачественные. Злокачественность — свойство опухоли расти и проникать не только в окружающие ее ткани, но и распространяться с кровью и по лимфатическим сосудам в соседние органы и ткани. Попав в другие органы, опухолевые клетки нарушают их нормальную работу. Опухоль быстро растет, и для роста ей требуются питательные вещества, которые она забирает у организма. Достигнув большого размера, опухоль начинает разрушаться, поскольку кровеносные сосуды уже не способны обеспечить ее питанием. Это сопровождается интоксикацией (отравлением) организма. Когда опухоль достигает размера около 10 см (в это время она содержит 10^{12} клеток), наступает летальный исход.

Опухолевые клетки обладают способностью к неограниченному делению. В этом смысле они бессмертны и погибают лишь с гибелью организма хозяина.

Деление клеток контролируют особые белки — факторы роста. Они могут присутствовать в развивающихся организмах либо в органах и тканях взрослых после травм. Показано их наличие и при некоторых опухолях.

Доказано, что злокачественная опухоль развивается из одной клетки. Под действием факторов окружающей среды или вследствие искажения нормальных генетических процессов возникают изменения в генетическом аппарате клеток. Как отмечалось, индуцированные опухоли ничем не отличаются от спонтанных, и никогда нельзя утверждать, что заболевание у конкретного человека вызвано действием внешних факторов, например, облучения.

Мутации, приводящие к раку, могут иметь различную природу. Так, в результате замены оснований вместо нормального белка может синтезироваться так называемый онкобелок — измененный вариант, способствующий безудержному размножению клеток. Например, рак кишечника во многих случаях вызван мутацией гена, кодирующего белок β -катенин. Установлена связь между редким видом рака поджелудочной железы у детей и мутацией в гене *p53*. Этот ген является важным компонентом клеточной системы предотвращения рака. Предполагают, что при развитии человеческого организма часть клеток поджелудочной железы должна претерпевать запрограммированную смерть (апоптоз), и процесс этот контролируется белком *p53*. Измененный белок оказывается неспособным инициировать апоптоз, и это может привести к перерождению клеток в раковые.

Из-за амплификации (увеличения числа копий) может измениться доза гена, контролирующего рост клеток. Из-за делеции могут быть утрачены гены-супрессоры, подавляющие клеточное деление. В результате транслокации протоонкоген может быть помещен в непривычное для себя окружение. В частности, попав в активно транскрибируемую зону генома, благодаря эффекту положения он начнет работать. Все эти ситуации могут привести к переходу протоонкогенов, присутствующих в клетке и до какого-то времени не проявляющих себя, в онкогены и к усиленному синтезу онкобелков, способствующих клеточному делению.

Действительно, при определенных формах рака выявлены хромосомные нарушения. Хронический миелоидный лейкоз сопровождается транслокацией между хромосомами 9 и 22 (рис. 2.10, см. цв. вклейку). При лимфоме Беркитта наблюдают транслокацию между хромосомами 8 и 14. Эти перестройки хромосом могут даже использоваться для дифференциальной диагностики данных форм рака. Однако в случае «твердых» опухолей связь между определенными изменениями кариотипа типом опухоли становится более сложной. Возможно, это происходит из-за того, что часть aberrаций хромосом может являться не причиной, а уже следствием развития опухоли, и носить вторичный характер.

В ряде случаев для злокачественного перерождения клеток необходимо несколько событий. Предрасположенность к ретинобластоме, например, определяется мутацией в одном из генов, передающейся по наследству. Для развития этой опухоли в глазу человека необходима мутация в другом гене. Только при реализации двух событий клетка становится раковой.

Некоторое время назад наряду с мутационной была популярна вирусная теория канцерогенеза. Действительно, некоторые виды рака индуцировались как ДНК-, так и РНК-содержащими вирусами. Эти онковирусы встраивались в геном клетки и стимулировали ее деление. Однако позже в геномах человека и животных были обнаружены последовательности, гомологичные онковирусам, хотя ранее они не подвергались их действию. Таким образом, вирусные онкогены, скорее всего, являются копиями протоонкогенов, существующих и в нормальных клетках.

Итак, произошел первый этап в развитии опухоли — инициация. Изменившиеся клетки отличаются от нормальных. Они должны восприниматься иммунной системой как чужеродные. Как правило, так и происходит. В любой момент в организме присутствует до сотни измененных клеток, однако благодаря «бдительности» иммунной системы они удаляются из организма. Но может случиться, что в работе иммунной системы произойдет сбой и трансформированные клетки начнут делиться. Происходит селективный рост клона — потомков мутировавшей клетки. Рост выходит из-под контроля; происходит своеобразный «клеточный бунт». Далее наиболее злокачественные клетки размножаются быстрее своих менее злокачественных «собратьев», т.е. имеют селективное преимущество. Происходит образова-

ние многочисленных злокачественных клонов и проникновение групп клеток в другие органы и ткани. В норме существует своеобразное равновесие между злокачественной трансформацией клеток и их элиминацией. Внешние факторы могут привести к нарушению этого равновесия путем увеличения числа раковых клеток либо за счет ослабления иммунной системы. Противостоять возникновению мутаций можно благодаря специальным мерам, например, приему защитных препаратов. Улучшая работу иммунной системы, также можно преодолеть негативные последствия неблагоприятных воздействий.

И здесь сразу же становится очевидной первоочередная роль социальных мер в экологически неблагоприятных районах. Именно эти принципы лежат в основе системы льгот, действующей для работников вредных производств. Рациональное питание, полноценный отдых, уверенность в завтрашнем дне, хорошее медицинское обслуживание могут компенсировать возможное канцерогенное действие вредных факторов, являющихся результатом технологического процесса. И наоборот, закрытие работающего неподалеку завода приведет к безработице, социальной напряженности, недоеданию, стрессам, и вместо ожидаемого снижения числа онкологических заболеваний, возможно, будет наблюдаться их рост. В пользу необходимости социальных мер говорят и опубликованные недавно в научной печати данные (разумеется, нуждающиеся в дальнейшей проверке) о том, что неблагоприятные социальные условия могут стать причиной повышенной нестабильности генома. Возможно, гораздо разумнее окажется вкладывать средства в модернизацию производства, приводящую к снижению выброса вредных веществ, чем в пособия по безработице уволенным рабочим.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. В чем сущность митохондриальных болезней?
2. Опишите особенности пероксисомных болезней.
3. Какие болезни относят к болезням геномного импринтинга?
4. Каковы основные диагностические признаки болезней экспансии?
5. Какова феноменология прионных болезней?
6. В чем сущность резус-конфликта?
7. Всегда ли у резус-отрицательной матери может быть резус-положительный плод? Обоснуйте свой ответ.
8. Почему для резус-отрицательной женщины опасно прерывать первую беременность?
9. Как называется процесс превращения нормальных клеток в злокачественные?
10. В чем особенности канцерогенеза?
11. Как вы понимаете словосочетание «вирусные онкогены»?

ПОНЯТИЕ О ТЕРАТОЛОГИИ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ И МАЛЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ

Тератогенез (от слова «тератос» — чудовище) — появление аномалий у плода. Причиной их могут быть как внешние воздействия, так и спонтанные нарушения эмбриогенеза. Различают «большой» и «малый» тератогенез. Большой тератогенез характеризуется грубыми врожденными уродствами. Выделяют как множественные врожденные пороки развития, так и аномалии развития отдельных органов. При малом тератогенезе отклонения в развитии не обязательно носят грубый характер. Они могут проявляться и как доклинические признаки, некоторые отклонения в развитии.

В клинической генетике тератология, изучающая этиологию, патогенез, клинические проявления, методы диагностики, лечения и профилактики врожденных аномалий развития, выделена в качестве самостоятельного направления.

Врожденные пороки развития (ВПР) известны с глубокой древности. Об этом свидетельствуют сделанные много тысячелетий назад наскальные рисунки сросшихся близнецов (Австралия), изображение больного с ахондроплазией (Египет), врожденная косолапость у египетских фараонов и другие примеры.

Одной из первых публикаций, посвященных описанию ВПР, является книга, изданная в

1616 г. в г. Падуе. Интенсивное развитие тератологии происходило в XIX в., в первую очередь это относится к работам И. Меккеля, который описал морфологию и создал первую анатомическую классификацию ВПР. В дальнейшем были опубликованы работы отца и сына Э.Ж. и И.Э. Сент-Илер, которые применили экспериментальный метод для изучения причин ВПР (воздействие механических факторов на куриные яйца).

В России начало тератологии было положено Указом Петра I от 13 февраля 1718 г. о создании «кабинета редкостей» в Санкт-Петербурге (Кунсткамера), где с музейными экспонатами работали эмбриологи К.Ф. Вольф и К.М. Бэр (рис. 2.11, см. цв. вклейку). Первой русской работой по тератологии было «Обозрение разнообразных человеческих уродств» (П.А. Загорский, 1811 г.). Однако интенсивное развитие отечественная тератология приобрела в начале XX в. после вторичного открытия в 1900 г. законов наследственности. И, наконец, современный этап развития тератологии, начавшийся в середине 1980-х гг., связан с расшифровкой причин и механизмов врожденных болезней как одной из форм наследственной патологии человека. В нашей стране ведется регистр ВПР, обобщающий данные по регионам.

Врожденная патология чрезвычайно разнообразна, количество пороков и аномалий исчисляется сотнями, при этом они выявляются во всех системах организма. Ежегодно на Земле рождается около 3 млн детей; от 100 тыс до 200 тыс — носители врожденных уродств. Лишь малая часть их (около 10 тыс) вызвана мутациями в половых клетках родителей. Подавляющее большинство врожденных аномалий развития связано с последствиями вредного воздействия разных факторов на беременность. В структуре общей смертности детей на долю ВПР приходится до 15–20%, а перинатальной смертности — от 4–7,7 до 26–29%. Различия в показателях частоты врожденных пороков имеют региональные особенности, зависят от полноты учета, четкости понятия, численного, национального и возрастного состава популяции, исторических, этнических и демографических факторов, географических и экологических условий, а также от продолжительности наблюдения за конкретным регионом.

Врожденные пороки развития можно разделить на две большие группы:

- наследственно обусловленные (заложенные в генах и хромосомах, передающиеся по наследству);

— возникшие в ходе внутриутробного развития.

Такое деление довольно условно, так как большинство дефектов развития вызывается сочетанием наследственной предрасположенности и неблагоприятного внешнего воздействия, представляя мультифакториальные аномалии.

Проблема врожденных пороков развития плода очень многообразна, изучением этого вопроса занимаются различные специалисты: генетики, неонатологи, эмбриологи, специалисты по дородовой (пренатальной) диагностике. Разобраться в причинах всегда бывает непросто.

Пороки различаются по последовательности возникновения в организме (первичные и вторичные дефекты), времени воздействия вызвавшего их тератогенного фактора, локализации и другим параметрам, что серьезно затрудняет их диагностику.

Аномалии

Агенезия — полное врожденное отсутствие органа.

Аплазия — врожденное отсутствие органа с сохранением его сосу-дистой ножки.

Атрезия и *стеноз* — соответственно полное отсутствие и сужение естественного канала (отверстия).

Врожденная гипертрофия (гиперплазия) — увеличение относительной массы (размеров) органа.

Врожденная гипоплазия — недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом его относительной массы или размеров, существенно превышающих отклонение от средних показателей. Выделены простая (без нарушения структуры) и диспластическая (с нарушением структуры) формы гипоплазии.

Врожденная гипотрофия — уменьшение массы тела плода или новорожденного; иногда может использоваться как синоним понятия «врожденная гипоплазия».

Гетероплазия — нарушение дифференцировки отдельных типов тканей.

Гетеротопия — наличие клеток, тканей или участков органа в другом органе или в тех зонах органа, где в норме их не должно быть; например, хрящевая ткань в легком вне стенки бронха.

Деформация — аномальная форма, размер, положение части тела в результате воздействия внешних механических или внутренних сил

на плод. Деформации могут возникать и после рождения, например, асимметрия черепа у детей, долгое время лежащих в одной позе.

Дизрупция — морфологический дефект одного органа (большого участка тела), возникший в результате воздействия внешних факторов на изначально нормальный процесс развития. На практике бывает крайне трудно определить, является ли выявленный порок следствием генетической патологии или это дизрупция.

Дизрафия, или *арафия*, — незаращение эмбриональной щели; например, расщелина губы или нёба.

Дисплазия — ненормальная организация клеток в структуре ткани либо аномалия тканевой структуры.

Дисхрония — нарушение темпов развития (ускоренное или замедленное); понятие относится к клеткам, тканям, органам или всему организму.

Инверсия — обратное или зеркальное расположение органов.

Макросомия (гигантизм) — увеличение размеров тела.

Персистирование — сохранение эмбриональных структур, в норме исчезающих к определенному периоду.

Эктопия — смещение органа в нетипичное для него место; например, почка в малом тазу.

Неразделенные (сросшиеся) органы и близнецы могут называться, например, *краниопаги* (сросшиеся черепами) или *торокопаги* (сросшиеся грудными клетками).

Приставка *олиго-* обозначает отсутствие отдельных частей. Например, олигодактилия — отсутствие одного или нескольких пальцев; олигогирия — отсутствие отдельных извилин головного мозга.

Приставку *пахи-* применяют для обозначения размеров органа; например, пахигирия — утолщенные извилины головного мозга, пахиакрия — утолщенные фаланги пальцев.

Приставка *поли-* применяется для обозначения дополнительных органов; например, полидактилия — дополнительные пальцы, полигирия — дополнительные извилины мозга.

Приставки *син-* и *сим-* применяют для обозначения слияния конечностей или их частей; например, синдактилия или симподия — слияние (неразделение) пальцев рук и ног.

Пороки различаются по последовательности возникновения в организме (первичные и вторичные дефекты), времени воздействия вызвавшего их тератогенного фактора, локализации и другим параметрам, что серьезно затрудняет диагностику.

На первом месте по частоте встречаемости находятся изолированные пороки развития (пороки невральнoй трубки — 8,4–22,3% , пороки сердца — 10,9–21,0%, пороки конечностей — 7,4–24,5%, пороки гениталий — 2,4–7,5%).

Пороки развития, одновременно выявляемые в двух и более системах организма, называются множественными пороками. Их частота составляет 7,9–18,2%.

Для объяснения (выражения) этиологических и патогенетических связей между разными типами аномалий развития были предложены следующие понятия: следствие, синдром и ассоциация.

Следствие — тип множественных аномалий, возникших в результате одной известной или предполагаемой аномалии либо в результате действия механического фактора.

Синдром обозначает устойчивое сочетание двух или более пороков развития, выявляемых в разных системах организма. В связи с этим понятием следует вспомнить другое сходное по названию понятие — клинический синдром, который характеризует наиболее выраженные симптомы отдельного заболевания (или их группы), а также отдельные периоды болезни, т.е. существенно отличается от тератологического синдрома. В основе тератологического синдрома всегда лежит одна причина, которая может быть генной мутацией, хромосомной абберацией или тератогеном.

Ссылка на одну причину используется только тогда, когда точно известно (или предполагается), что два и более пороков развития патогенетически связаны между собой. Если речь заходит о дефектах развития, не связанных между собой (этиологически и патогенетически), то применяют другое понятие — *ассоциация*. Ассоциация обозначает неслучайное сочетание нескольких аномалий развития у двух или более индивидов, неизвестное как следствие или синдром. Практическое значение этого понятия заключается в том, что наличие одной аномалии развития, входящей в тератологическую ассоциацию, должно насторожить врача в плане поиска других аномалий развития, также в нее входящих.

Для регистрации и учета малых аномалий развития принято разделение их на три группы: альтернативные, измерительные и описательные.

Альтернативные — аномалии, которые регистрируются как «есть» или «нет» (папилломы, насечки, алопеция, дефекты скальпа и др.).

Измерительные — аномалии, определяемые абсолютным или относительным количественным значением (удлинение, укорочение,

уменьшение, увеличение, смещение части тела или органа, изменение кривизны поверхности и др.).

Описательные — аномалии, для которых трудно применимы количественные методы регистрации, например, характер распределения пигмента, форма ногтей, цвет волос, радужки и т.п.

Для большинства аномалий характерна стабильность проявления с периода новорожденности и не исчезающая с возрастом. Другие аномалии, напротив, изменяются (вплоть до исчезновения) по мере роста и развития ребенка (капиллярные гемангиомы, высокое нёбо, седловидная форма носа).

Рассмотрим, какие нарушения могут возникать у ребенка, если будущая мать подвергалась действию тератогенов. Так называются факторы, которые действуют во время беременности и приводят к возникновению врожденных пороков развития у детей. Тератогенные факторы могут изменять способность клеток к делению, дифференцировке. В результате отдельные органы развиваются неправильно. Так же, как и мутагены, тератогены могут быть вирусной, химической и радиационной природы.

На практике достаточно сложно решить, является ли наблюдаемый дефект результатом внешнего тератогенного воздействия либо он обусловлен наследственными факторами, мутациями. Например, облучение, введение кортизона, нехватка кислорода могут вызвать появление сходных дефектов — заячьей губы или волчьей пасти, если воздействовать этими факторами на определенных стадиях развития.

Тератогенный фактор приводит к возникновению порока в том случае, если он воздействует до окончания формирования органа; если орган уже сформирован, повреждающее действие не приводит к его дефекту. В связи с этим в тератогенезе выделяют критические периоды наиболее интенсивного формирования органов и систем организма.

Первый критический период приходится на конец первой—начало второй недели беременности. В этот период большая часть поврежденных зародышей элиминируется путем спонтанных аборт — действует принцип «все или ничего». Частота гибели зародышей в первые 15 дней беременности достигает 35–50% от всех оплодотворенных яйцеклеток. Возникающие в этот период аномалии развития называют *бластопатиями*; к ним, в частности, относят неразделившихся сиамских близнецов.

Второй критический период включает время с 3-й по 8-ю неделю беременности. Нарушения развития эмбриона называют *эмбриопатиями*. Они представляют нарушения формирования органов, которые заканчиваются либо гибелью эмбрионов, либо появлением больших и малых аномалий развития у новорожденного.

Повреждения плода, возникающие в более поздние сроки беременности, называют *фетопатиями*. В это время пороки возникают в том случае, если орган не закончил своего развития. К таким органам относят мозг, легкие, зубы, половые органы. Вместе с тем могут развиваться и вторичные пороки уже сформировавшихся органов.

Наследственно обусловленные врожденные пороки развития, в основе которых лежат мутации в половых клетках родителей, называют *гаметопатиями*. К ним относят, например, трисомии, все вновь возникшие мутации.

Наиболее распространенную опасность для здоровья потомства представляют вирусные инфекции. На первом месте по значимости среди них, несомненно, стоит краснуха. Основными пороками развития, которые наблюдают при врожденной краснухе, являются катаракта, глухота, врожденные пороки сердца. Тяжесть последствий для плода зависит от того, в какой период беременности будущая мать заболела краснухой. Инфекция на 1-м месяце беременности приводит к риску 60% развития аномалий, на 2-м месяце риск снижается до 25%, на третьем — до 8%. При инфицировании во втором триместре беременности риск еще более снижается, а в более поздние сроки вероятность развития патологии становится незначительной. Еще в начале 1940-х гг. была выявлена связь между рождением детей с врожденной патологией глаз и прошедшей в то время эпидемией краснухи в Австралии.

Другие вирусные инфекции могут приводить к микроцефалии, патологии печени (вирус гепатита), аномалиям лицевого черепа и других костей. Возможно, что вирус герпеса «виновен» в происхождении микроцефалии, а в отношении вируса гриппа высказывается подозрение о роли в периодических пиках врожденных аномалий.

С особой осторожностью следует относиться к приему лекарств во время беременности. В 1958–1959 гг. наблюдали «вспышку» рождения детей с тяжелейшим пороком развития конечностей — фокомелией и другими аномалиями, что явилось результатом широкого применения беременными женщинами талидомида⁹, обладаю-

шего успокоительным и противорвотным действием (рис. 2.12, см. цв. вклейку).

Доказано, что у потомства матерей, употребляющих во время беременности алкоголь, развиваются аномалии лица, дети отстают в умственном и физическом развитии, страдают врожденным пороком сердца.

Тератогенный эффект выявляют и у потомства матерей, страдающих наследственными заболеваниями, даже если дефектные гены не передаются потомству.

Еще одна возможная причина аномалий развития — «перезревание» половых клеток. Это изменения, накапливающиеся в гаметах от момента их созревания до образования зиготы. Предполагают, что основной результат перезревания — нерасхождение хромосом. Известна связь между возрастом родителей, особенно матери, и рождением детей с патологией. После 35 лет вероятность рождения ребенка с синдромами Дауна, Патау и Эдвардса возрастает.

Буквально все вредные факторы (алкоголь, курение, наркотики, недостаток или избыток витаминов, стрессы) затрагивают нервную систему детей, вызывая снижение способности к обучению, уязвимость к стрессу, склонность к депрессиям (рис. 2.13, см. цв. вклейку).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определение понятию «тератогенез».
2. Какие факторы являются тератогенными?
3. Какие пороки развития относят к множественным порокам?
4. Когда тератогенный фактор приводит к возникновению порока?
5. Как называется нарушение развития эмбриона?
6. Поясните понятия фетопатии, гаметопатии.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Для диагностики наследственных заболеваний используют клинико-лабораторные и инструментальные методы, в том числе ультразвуковое исследование внутренних органов, рентгенографию, магнитно-резонансную томографию и т.д. Кроме того, применяют и специализированные генетические методы: цитогенетический, биохимический, молекулярно-генетический, иммуногенетический. Тем не менее диагноз многих наследственных синдромов устанавливают преимущественно с помощью клинических подходов. Внешний вид пациентов настолько характерен, что делает больных из разных семей, с разных континентов более схожими друг с другом, чем с близкими родственниками. Врачу достаточно увидеть одного такого больного, чтобы диагностировать в дальнейшем это состояние без затруднений.

Достаточно часто используют предметно-образные обозначения клинических симптомов, например моча цвета «мясных помоев», пальцы в виде «барабанных палочек», «капельное сердце», «карпий рот» (особая изогнутая форма верхней и нижней губы), плач ребенка, напоминающий «кошачий крик» (при делеции короткого плеча хромосомы 5; особенность голоса обусловлена незрелостью хрящей гортани), «глаза лани» (крупные миндалевидные

глаза при частичной моносомии по длинному плечу хромосомы 22), «птицеголовая карликовость» (синдром Секкеля) и т.д.

Для большинства наследственных заболеваний достаточно четко очерчены особенности манифестации, течения, внешних проявлений наследственных заболеваний. Синдромологический анализ подразумевает анализ внешнего вида больных с целью выявления устойчивого сочетания признаков, характерных для определенных врожденных и наследственных заболеваний.

Существует семиотика наследственных болезней. Семиотика — общая наука о знаках, а в медицине — учение о симптомах болезни. Правильное выделение и регистрация этих знаков, морфологических и функциональных изменений органов и частей тела, динамики клинических изменений является необходимым условием для успешного распознавания заболевания. В медицинской семиотике симптомы оцениваются не сами по себе, а лишь как показатели определенных патологических процессов. Любой знак, будь это систолический шум в области сердца, поперечная ладонная складка, эпикант, может быть признаком болезни (т.е. диагностическим симптомом), но может и не иметь такого значения, наблюдаясь у совершенно здорового человека: функциональный систолический шум, эпикант у индивидов казахской национальности, нарушение дерматоглифики как деформация вследствие маловодия во внутриутробном периоде.

Мы не ставим перед собой задачу полного описания наследственных заболеваний, затрагивающих разные органы и системы человеческого организма, — для этих целей существуют медицинские справочники. К тому же число их настолько велико, что даже простое перечисление в рамках этой книги невозможно. Остановимся на некоторых часто встречаемых симптомах и заболеваниях.

Мы уже отмечали, что многие дефекты органов и систем являются симптомами общего заболевания. При одной и той же генетической патологии, как правило, поражаются одновременно многие органы и системы организма (например, при синдроме Марфана поражаются опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система, органы зрения; при синдроме Дауна — сердечно-сосудистая, нервная, дыхательная, иммунная системы, желудочно-кишечный тракт, опорно-двигательный аппарат.) Кроме того, следует иметь в виду, что многие пороки развития, о которых пойдет речь в этом разделе, могут быть вызваны не только генетическими дефектами, но и иными причинами.

ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВЫЕ АНОМАЛИИ

Даже незначительные дефекты лица могут быть источником тяжелых переживаний людей.

Уже упоминавшийся дефект расщелина верхней губы и нёба может быть как следствием генетических причин, так и результатом тератогенных воздействий. Среди наследственных синдромов, сопровождающихся этим признаком, встречаются аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные, хромосомные. Иначе говоря, представлены практически все типы наследования.

Среди заболеваний зубов (рис. 2.14, см. цв. вклейку) можно выделить связь с разными типами наследования. Гиподонтию (отсутствие одного или нескольких зубов) встречаются у 5–10% населения, она может наследоваться по аутосомно-доминантному типу. В то же время полная адонтия (отсутствие зубов) может наследоваться по X-сцепленному рецессивному типу. Дефекты эмали могут встречаться при многих наследственных заболеваниях — гипофосфатемическом рахите, туберозном склерозе, различных костных дисплазиях. Фиброматоз десен может встречаться как изолированный аутосомно-доминантный признак или входить в состав других синдромов.

ГЛУХОТА

В большей части случаев глухота у детей и молодых людей генетически детерминирована, однако для точной постановки генетического диагноза необходим анализ родословной. Ситуация осложнена тем, что глухие и глухонемые люди часто вступают в брак друг с другом. Иногда признаками, с которыми сочетается глухота, являются дефекты строения наружного уха (рис. 2.15, см. цв. вклейку).

Неврогенную глухоту наблюдают при многих синдромах, связанных с поражениями разных органов и систем: кожи, глаз, почек, сердца, умственной отсталостью и др. Характер наследования может быть различным.

БОЛЕЗНИ ГЛАЗ

Многие поражения органов зрения обусловлены генетическими факторами. Так же, как и глухие люди, больные с врожденной или детской слепотой часто вступают в брак друг с другом.

Одна из наиболее частых причин детской слепоты — наследуемое по аутосомно-рецессивному типу первичное поражение сетчатки.

Среди наследственных заболеваний глаз — дистрофия роговицы, отслойка сетчатки, врожденная катаракта, глаукома. Крайне неоднородная группа дефектов — микрофтальм вплоть до анофтальма. У больных малых размеров глазная щель, веки, глазница.

Случаи одностороннего поражения часто не связаны с генетическими факторами, и при двустороннем нельзя исключить такие причины, как краснуха, токсоплазмоз (рис. 2.16, см. цв. вклейку). Эти дефекты часто сочетаются с умственной отсталостью, а микрофтальм может являться симптомом тяжелых хромосомных аномалий и генных синдромов.

При многих нервно-мышечных заболеваниях встречаются косоглазие (изолированное косоглазие является полигенным признаком).

Птоз также нередко сочетается с другими заболеваниями и обусловлен недоразвитием или отсутствием мышцы, поднимающей верхнее веко.

Тяжелое наследственное заболевание глаз ретинобластома — злокачественная опухоль, исходящая из нервных элементов сетчатки. Оно проявляется у детей в возрасте до 3 лет. Течение бессимптомное, и родители обращаются к врачу, когда замечают свечение зрачка.

Наконец, можно упомянуть о таком признаке, как гетерохромия радужки: разный цвет радужной оболочки обоих глаз. Сам по себе этот признак абсолютно безвреден и может наследоваться по аутосомно-доминантному типу.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Пороки развития нервной системы могут сочетаться с аномалиями других органов и систем, чаще всего с пороками развития лицевого скелета, конечностей. При наследственных пороках нервной системы поражения могут затрагивать головной и спинной мозг, периферическую нервную систему. Уродства головного мозга разли-

чаются по форме, степени выраженности, проявляемости (рис. 2.17, см. цв. вклейку). Наиболее выраженная аномалия — анэнцефалия, отсутствие больших полушарий и свода черепа.

Довольно часто отмечают такие пороки, как микроцефалия (2:1000) и гидроцефалия (0,2–4 на 1000 новорожденных). Среди умственно отсталых детей микроцефалия наблюдается в 20% случаев. Иногда она может быть обусловлена генетически и являться следствием хромосомных нарушений (синдром Дауна, синдром Эдвардса и др.) либо проявляться при заболеваниях, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, — до 30% от всех форм микроцефалии. Однако причиной ее могут быть и инфекционные заболевания матери, и интоксикация (алкоголь, профессиональные вредности), и гипоксия плода. Гидроцефалия возникает в результате нарушения оттока жидкости и может быть следствием воспалительного процесса, новообразования и др. Строго говоря, гидроцефалия не относится к наследственным заболеваниям, тем не менее о ней следует упомянуть, поскольку среди пороков развития она встречается довольно часто. Гидроцефалия нередко сочетается со спинномозговыми грыжами.

Спинномозговые грыжи встречаются с частотой 1:1000. Это одно из проявлений дефектов невральнoй трубки, которые могут быть составной частью хромосомных или генных (рецессивных или доминантных) заболеваний (рис. 2.18, см. цв. вклейку).

Частым пороком развития, обычно не представляющим угрозы жизни, является нарушение формирования извилин. Уменьшение объема и увеличение числа извилин обозначают как микрогирию; для пахигирии характерны большие широкие извилины и недостаточно дифференцированные клетки серого вещества.

Среди заболеваний нервной системы заболевания с произвольными движениями, например болезнь Паркинсона. Наследственные атаксии (нарушения движения), как правило, являются составной частью других синдромов.

Нейрофиброматоз и туберозный склероз наследуются по аутосомно-доминантному типу и сопровождаются поражениями кожи.

Достаточно редкую группу заболеваний, наследуемых, как правило, по аутосомно-доминантному типу, составляют сенсорные нейропатии. Однако одна из редких форм врожденной нечувствительности к боли наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание.

К диагнозу «детский церебральный паралич» (ДЦП) надо относиться с известной настороженностью, поскольку часто им прикры-

вают другие неврологические нарушения, возникшие в результате недоразвития мозга. ДЦП — мультифакториальное непрогрессирующее заболевание, вызванное органическим поражением мозга в перинатальный период (непосредственно до родов, во время родов либо сразу после них) и проявляющееся преимущественно двигательными нарушениями (неспособность к координации движения), расстройством мышечного тонуса, нередко сочетающегося с задержкой речевого и психического развития (но наблюдается и нормальный интеллект). Строго говоря, ДЦП нельзя отнести к наследственным заболеваниям, поскольку причиной его могут быть и экзогенные, и эндогенные факторы, которые взаимодействуют между собой.

Часть заболеваний нервной системы связана с нарушениями обмена аминокислот, липидов, углеводов, микроэлементов; к ним относят мукополисахаридозы и муколипидозы.

Несмотря на то, что эпилепсию нередко наблюдают в семьях и, более того, у монозиготных близнецов высока конкордантность по этому признаку, лишь некоторые ее формы являются наследственными и передаются по законам Менделя. Обследования семей, в которых встречается шизофрения, так и не дали однозначного ответа на вопрос о характере наследования этого заболевания. Между тем риск его развития в течение жизни приближается к 1%.

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наследственные болезни нервно-мышечной системы подразделяют на прогрессирующие мышечные дистрофии, врожденные миопатии, амиотрофии. Большую группу составляют мышечные дистрофии. В зависимости от категории тип наследования мышечных дистрофий может быть различным (рис. 2.19, см. цв. вклейку).

Рассмотрим в общих чертах некоторые из них.

Дистрофию Дюшенна встречают с частотой 2–3 на 10 000 новорожденных мальчиков. Заболевание проявляется в раннем возрасте (до 3 лет). Появляется слабость в мышцах ног и тазового пояса. Одновременно или несколько позже развивается слабость мышц плечевого пояса, рук. Слабость мышц спины приводит к искривлению позвоночника, лордозу; вследствие атрофии мышц живота появляется «осиная талия». Постепенно мышцы атрофируются, замещаются соединительной тканью. В наиболее тяжелых случаях уже через год по-

сле появления первых симптомов больные утрачивают способность ходить. В поздних стадиях поражаются мышцы сердца, дыхательная мускулатура, мышцы лица. Нередко наблюдают снижение интеллекта. В последнее время появилась надежда на лечение этого заболевания методами генотерапии.

Дистрофия Беккера клинически сходна с дистрофией Дюшенна, однако проявляется в более позднем возрасте (20–30 лет) и отличается доброкачественным течением. Это позволяет больным иметь детей, поэтому в родословной обычно выявляют большое число больных. Предполагают, что ген, обуславливающий мышечную дистрофию Беккера, является аллельным по отношению к гену миодистрофии Дюшенна, но, по другим данным, он может быть сцеплен с геном цветовой слепоты, также локализованным в X-хромосоме.

Дистрофию мышц поясов конечностей (Эрба) встречают с частотой 6–7 на 100 000 новорожденных. В зависимости от времени проявления выделяют раннюю, детскую (3–6 лет) и юношескую формы. Первыми симптомами являются слабость мышц таза и ног. Возникают трудности при подъеме на лестницу, появляется повышенная утомляемость. Позже вовлекаются мышцы туловища и рук, развивается искривление позвоночника. Походка становится переваливающейся («утиная походка»). На поздней стадии становится малоподвижным лицо («лицо сфинкса»), на лбу отсутствуют морщины («полированный лоб»). Начинают развиваться дистрофия сердечной мышцы, мышц кишечника, дыхательная недостаточность из-за атрофии межреберных мышц. Заболевание приводит к полной обездвиженности больных.

Плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия часто встречается в стертой форме. Частота заболевания — 1–2 на 100 000 новорожденных. Проявляется в возрасте 12–20 лет слабостью и атрофией мышц плечевого пояса. Из-за слабости мышц лицо малоподвижное, губы толстые, иногда вывороченные, лоб без морщин («полированный лоб»). Глаза полностью не закрываются (вовлечены глазодвигательные мышцы). На поздних стадиях в процесс вовлекаются мышцы ног, таза. Появляется искривление позвоночника, «утиная походка». Течение заболевания доброкачественное.

Глазо-глоточная дистрофия иногда рассматривается как вариант плече-лопаточно-лицевой дистрофии.

Дистальная мышечная дистрофия имеет две формы. Ранняя дистрофия проявляется у детей до 2 лет. В первую очередь поражаются

мышцы стопы, формируется «свисающая стопа». Позднее в процесс вовлекаются мышцы кисти. Заболевание медленно прогрессирует до 18 лет, а далее течет стационарно. Поздняя форма проявляется в 30–60 лет. Поражаются сначала мышцы кистей, затем стоп, нарушается походка.

Широкая клиническая вариабельность миотонической дистрофии создает большие трудности для диагностики этого заболевания. Больные с точно установленным диагнозом имеют 50% риск передать его потомству. Между тем заболевание протекает бессимптомно, и дефектный ген в основном передается людьми, не считающими себя больными. В отличие от миотонической дистрофии другие миотонические синдромы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Они встречаются значительно реже, чем миотоническая дистрофия. Отметим группу спинальных мышечных атрофии. Это тяжелые заболевания, связанные с поражением клеток спинного мозга. Поражаются все скелетные мышцы, характерна поза «распластанной лягушки». Больные гибнут в первые два года жизни, как правило, из-за недостаточности дыхания (вследствие поражения межреберных мышц и диафрагмы) и легочных инфекций.

В данном разделе перечислена лишь небольшая часть нервно-мышечных заболеваний, передающихся по наследству.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

В мире насчитывают более 20 млн больных сахарным диабетом, среди которых около 10% составляют дети. В генетическом отношении это заболевание гетерогенно; один из специалистов по медико-генетическому консультированию назвал его «ночной кошмар генетика». Это заболевание рассматривалось выше.

Биохимические дефекты при сахарном диабете многообразны: нарушение синтеза и выделения инсулина (причины: мутация структурного гена, приводящая к синтезу аномального инсулина; мутация гена-регулятора, ведущая к сниженному синтезу инсулина, и др.); нечувствительность периферических тканей к инсулину; нейтрализация инсулина вследствие высокого содержания инсулиновых антагонистов; усиленное разрушение инсулина.

Известно большое число заболеваний с эндокринной недостаточностью, которые могут быть обусловлены как недоразвитием, так и

нарушением функций отдельных желез. К ним относят, в частности, гипотиреоз, недостаточность гипофиза. Типы наследования разные (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный).

Еще одна группа заболеваний связана с гиперпродукцией (избыточной выработкой) гормонов щитовидной железы (тиреотоксикоз), надпочечников (адреногенитальный синдром).

У лиц обоего пола может наблюдаться гипогонадизм, бесплодие. Это бывает при заболеваниях, связанных с аномалиями половых хромосом (синдром Шерешевского–Тернера, синдром Кляйнфельтера). В генетическом смысле эти заболевания «летальны», поскольку больные не оставляют потомства.

К эндокринным заболеваниям можно отнести также множественный эндокринный аденоматоз, наследуемый по аутосомно-доминантному типу: наследственно обусловленные опухоли гипофиза, поджелудочной железы, щитовидной и паращитовидной желез.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Кроме перечисленных выше наследственную природу могут иметь заболевания других органов и систем человеческого организма.

Сердечно-сосудистые заболевания

Врожденные пороки сердца встречаются примерно у 1% новорожденных; 3% из них наследуются по менделевским законам. Установлена генетическая предрасположенность к ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ревматизму.

Легочные заболевания

То же можно сказать и о легочных заболеваниях, бронхиальной астме.

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Лишь относительно небольшое число заболеваний желудочно-кишечного тракта наследуется по классическим законам Менделя. Они легче, чем другие, поддаются лечению, поэтому больные часто способны воспроизводить потомство. В первую очередь здесь следует упомянуть атрезию пищевода, пилоростеноз (дефекты желудка), некоторые заболевания кишечника.

Заболевания печени

Среди наследственных дефектов печени — наследственный панкреатит, муковисцидоз, поликистоз, нарушения метаболизма.

Заболевания почек

Почки поражаются при многих наследственных синдромах. Можно отметить поликистозную болезнь, врожденный нефрит, пороки мочевыделительной системы, нарушения транспорта веществ в почках.

Заболевания кожи

Значительная часть заболеваний кожи относится к менделирующим. Они редко влияют на продолжительность жизни, однако даже чисто косметические дефекты могут иметь для больных большое значение. Необходимо помнить, что кожные аномалии могут быть лишь проявлением более серьезных внутренних заболеваний (рис. 2.20, см. цв. вклейку). Пигментные невусы могут являться признаком доминантно-наследуемого синдрома множественных невусов и глухоты. Витилиго часто сочетается с различными иммунными и эндокринными расстройствами и может наследоваться как аутосомно-доминантный признак. Белая прядь волос на лбу, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, может передаваться как изолированный признак, но может быть симптомом более общего заболевания. Псориаз встречают с частотой 1–2%; по-видимому, это полигенное заболевание. Альбинизм наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако существуют и X-сцепленные формы глазного альбинизма. Опухолевые заболевания кожи сами по себе достаточно редки, однако также могут иметь генетическую природу. Выделим пигментную ксеродерму — аутосомно-рецессивное заболевание, при котором нарушена репарация повреждений ДНК, индуцированных ультрафиолетом. Как было отмечено выше, частота рака кожи повышена не только у самих больных, но и у их родителей — гетерозиготных носителей дефектных генов.

Болезни костей и соединительной ткани

Среди болезней костей и соединительной ткани отмечают различного типа костные дисплазии, дефекты конечностей, изменения роста, артриты, косолапость, врожденный вывих бедра, различные синдромы с поражением скелета (рис. 2.21, см. цв. вклейку).

Заболевания крови

Большую группу заболеваний крови составляют болезни, обусловленные нарушениями структуры и синтеза гемоглобина. Все они аутомные, большинство наследуется по рецессивному типу (анемии, талассемии). Сцепленное с полом заболевание, связанное с нарушением свертываемости крови, — гемофилия.

Заболевания иммунной системы

При многих наследственных заболеваниях наблюдают иммунодефицитное состояние вследствие поражения иммунной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одни и те же заболевания могут рассматриваться либо в зависимости от типа наследования (по генетической классификации), либо связываться с поражением тканей, органов и систем организма (по клинической классификации).

При большинстве наследственных заболеваний в патологический процесс вовлекается несколько систем органов, так что деление согласно клинической классификации является достаточно условным. Один и тот же больной является пациентом разных врачей-специалистов, это хорошо знают родители больных детей.

Человеческий организм не является простой суммой всех составляющих его тканей, органов и систем. Их функции взаимозависимы. Изменения и нарушения одной функции, одного органа через сложные процессы, происходящие в организме, непременно будут связаны с изменениями других. Организм — сложная система, и на все воздействия он реагирует системно, одновременным изменением многих параметров.

Наблюдается клинический полиморфизм — многообразие проявлений заболевания. Это неудивительно: каждый признак в норме имеет широкий спектр проявления, так что при искажении, вызванном генетическим дефектом, проявление симптомов также будет варьировать в широких пределах.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Всегда ли при каком-то генетическом дефекте поражается только один орган или система органов? Приведите примеры.
2. Является ли поражение какого-то органа характерной чертой одного заболевания? Приведите примеры.
3. Приведите примеры поражений различных систем органов.

ЧАСТЬ 3

**МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ**

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

КЛИНИКО- ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Одним из важнейших методов, применяемых врачами-генетиками, — клинико-генеалогический. Он основан на составлении родословной. Этот метод позволяет установить: является ли данный признак наследственным; тип наследований (доминантный или рецессивный); зиготность лиц родословной (гомо- или гетерозиготы); пенетрантность (частоту появления гена) и, наконец, вероятность рождения ребенка с наследственной патологией, т.е. генетический риск. Основой родословной является пробанд — лицо, с которого начинается исследование семьи. Существуют определенные правила составления родословной (рис. 3.1). Пример родословной (наследование гемофилии) приведен на рисунке (рис. 3.2 см. цв. вклейку).

В случае аутосомно-доминантного заболевания риск рождения больного ребенка, если болен один из родителей, равен 50%. Важное значение имеют поздний и варьирующий возраст манифестации заболевания, неполная пенетрантность и варьирующая экспрессивность.

При аутосомно-рецессивном типе наследования заболевания риск рождения больного

	мужской пол	 	ребенок с уродствами
	женский пол	 	больной с абортивной формой заболевания
 	больные	 	пробанд
	супруги	 	фенотипически здоровый носитель рецессивного признака
	внебрачная связь	 	предполагаемый носитель рецессивного признака
	дважды женатый	 	непроверенные данные об аномалиях
	дети	 	умер в раннем детстве
	однойцевые близнецы	 	умер до года
	двуйцевые близнецы		выкидыш, мертворожденный
	интерсекс	 	буквенные обозначения болезней:
	пол не выяснен		М — мигрень
			А — алкоголизм
			О — олигофрения
			Э — эпилепсия
			Ш — шизофрения

Рис. 3.1. Условные обозначения при составлении родословных

ребенка равен 25%, а в случае кровно-родственных браков между родителями больного пробанда в родословной наблюдают увеличение числа таких больных. Важно также иметь в виду генетическую гетерогенность в случае вступления в брак двух больных индивидов, например, возможность рождения здорового ребенка в семье глухонемых.

При консультировании X-сцепленных заболеваний часто довольно трудно определить, новая это мутация или носителем патологического гена является мать больного ребенка. Вместе с тем, в случае X-сцепленного доминантного заболевания у больного отца все дочери будут больны, а сыновья — здоровы; у больной матери равно вероятно рождение больной дочери или больного сына; больные женщины будут встречаться в 2 раза чаще, чем больные мужчины. В случае X-сцепленного рецессивного заболевания больными являются мужчины-родственники больного пробанда по материнской линии; у больного отца все дочери будут здоровы, они будут гетерозиготными носителями патологического гена. Если женщина является гетерозиготным носителем патологического гена, то половина ее сыновей будут больны, а все дочери — здоровы, при этом половина дочерей будут гетерозиготными носителями патологического гена.

При консультировании мультифакториальных заболеваний обоснованный прогноз можно получить с помощью таблиц эмпирического риска, которые служат основой консультирования, хотя они и не столь универсальны для различных популяционных групп. При таком консультировании степень риска зависит не только от правильности диагноза, но и критериев, характерных для полигенного наследования. В их числе: связь с величиной коэффициента наследования болезни; степень родства консультирующегося пробанда с больным родственником; тяжесть течения болезни; редко поражаемый пол; число больных родственников.

При консультировании хромосомных синдромов определение риска проводят с помощью таблиц эмпирического риска, учитывающих семейные формы структурных перестроек хромосом, хромосомный мозаицизм у одного из родителей, возможность повторения анеуплоидии при нормальных кариотипах у родителей.

При консультировании врожденных болезней врачу-консультанту следует руководствоваться причинами их развития (генетическими или негенетическими).

При консультировании болезней с нетрадиционным вариантом наследования следует руководствоваться данными, изложенными в подходах к диагностике и лечению таких заболеваний.

Диагностика гетерозиготных состояний

Большая часть моногенных болезней наследуется по рецессивному типу. Если в семье у здоровых родителей родился больной

ребенок, страдающий одним из таких заболеваний, то можно с уверенностью сказать, что оба родителя являются гетерозиготными носителями дефектного гена (генов). Вероятность рождения больного ребенка в этом случае составляет $1/4$ (вероятность генотипа aa при скрещивании гетерозигот $Aa \times Aa$). Если учесть, что «вероятность не имеет памяти», риск заболевания у каждого следующего ребенка тоже будет равным 25%. Таким образом, $1/3$ практически здоровых потомков гетерозиготных родителей будут иметь генотип AA , а $2/3$, так же как и родители, будут гетерозиготами (Aa). Если же один из родителей болен (следовательно, гомозиготен — aa), а другой — здоров и при этом родился больной ребенок, то другой родитель является гетерозиготным носителем дефектного гена (Aa). В этом случае вероятность рождения больного ребенка каждый раз будет 50%.

Таким образом, диагностика гетерозиготного носительства патологических генов представляется весьма важной. Целью такой диагностики является идентификация семей, имеющих высокий риск рождения больных потомков, что крайне важно при решении вопросов планирования семьи.

Известны три класса гетерозиготных носителей, выявление которых имеет значение:

- носители генов аутосомно-рецессивных заболеваний, имеющих высокую частоту проявления в некоторых этнических группах (β -талассемия, болезнь Тея—Сакса, серповидноклеточная анемия и, возможно, муковисцидоз);
- носители генов X-сцепленных рецессивных заболеваний (гемофилия А и В, миодистрофия Дюшенна и Беккера);
- носители генов аутосомно-доминантных заболеваний, выявляемых на прееклинической стадии (миотоническая дистрофия, хорea Гентингтона).

Диагностика гетерозиготных состояний осуществляется с помощью клинико-генеалогического, популяционно-статистического метода, методов аналитической биохимии и молекулярно-генетических методов.

Некоторые лабораторные методы

Цитогенетические методы. Каждый организм характеризуется определенным набором хромосом, который называют кариотипом (см. рис. 1.6). Кариотип человека состоит из 46 хромосом — 22 пары аутосом и две половые хромосомы. У женщины — две X хромосомы

(кариотип: 46, XX), а у мужчин — одна X хромосома, а другая — Y (кариотип: 46, XY). В каждой хромосоме находятся гены, ответственные за наследственность.

Кариотипирование — цитогенетический метод, позволяющий выявить отклонения в структуре и числе хромосом, которые могут стать причиной бесплодия, другой наследственной болезни и рождения больного ребенка. Исследование кариотипа проводят с помощью цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов.

Молекулярные методы. Молекулярные методы диагностики направлены на определение структурных и функциональных нарушений одного, нескольких генов или всего генома в целом. Определение структурных нарушений основано на оценке первичной последовательности оснований в интересующем фрагменте ДНК. Функциональное состояние генов определяется по степени их эпигенетического регулирования или уровня экспрессии.

Одним из первых методов ДНК-диагностики является метод блот-гибридизации, предложенный в 1975 г. Саузерном. В основу метода положена комплементарность зондов — известных одонитевых последовательностей ДНК, меченных радиоактивной меткой, к одонитевой анализируемой ДНК.

В 1983 г. Кэри Маллисом была предложена полимеразная цепная реакция (ПЦР). В самое короткое время методика получила широкое распространение, а сам автор в 1993 г. был удостоен Нобелевской премии.

Выделяют косвенный (непрямой) и прямой методы диагностики ДНК.

Косвенный метод диагностики основан на анализе нуклеотидных полиморфизмов, устойчиво ассоциированных с определенным генетическим локусом. Данный метод применяют для диагностики наследственных заболеваний с неустановленным генетическим дефектом, при широком возможном спектре мутаций в гене большой протяженности, когда необходимо просто проследить передачу мутантного гена. Обязательные условия проведения косвенного метода: наличие пробанда, уверенность в клиническом диагнозе, по поводу которого проводится исследование, наличие одного генного локуса, обуславливающее заболевание. Косвенный метод ДНК-диагностики широко используют при установлении отцовства.

Прямые методы диагностики ДНК направлены на определение изменений нуклеотидных последовательностей в конкретном локусе

конкретного гена. В зависимости от предполагаемых типов нарушений нуклеотидных последовательностей, которые могут быть однонуклеотидными заменами, дупликациями отдельных нуклеотидов, делециями, инсерциями, амплификациями различного числа нуклеотидов, применяют различные прямые методы диагностики ДНК.

Методами секвенирования называются методы расшифровки нуклеотидной последовательности нуклеиновых кислот.

Постоянно расширяются возможности молекулярных методов диагностики для контроля за состоянием наследственного материала человека. Уже сегодня использование этих методов в медицине позволяет диагностировать наследственные и врожденные заболевания, выявлять предрасположенность к широкому кругу болезней, включая онкологические, проводить выбор лекарственных препаратов с учетом индивидуальных метаболических особенностей организма, решать другие клинические задачи. Именно молекулярные методы диагностики являются основополагающими для развития современной медицины — молекулярной медицины XXI в.

Подробно о лабораторных методах диагностики наследственных болезней рассказывается в Приложении.

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Главную роль по снижению груза наследственной патологии в семьях играет медико-генетическое консультирование. В ходе медико-генетического консультирования пациент и его родственники должны получить информацию о причинах заболевания, существующих методах лечения и предупреждения, а также о риске возникновения заболевания у других членов семьи, в том числе и у еще не родившихся детей.

Задачи медико-генетического консультирования.

- Диагностика наследственного заболевания.
- Выяснение характера наследования.
- Расчет повторного генетического риска.
- Определение способа профилактики.
- Направление пациентов в специализированные медицинские учреждения для лечения, реабилитации.

В 1917 г. в Мюнхене было разработано специальное обращение к лицам, вступающим в брак. В нем, в частности, говорилось:

«Вам предстоит в ближайшее время вступить в брак; в связи с этим Вам важно иметь в виду следующее... Тот, кто заключает брак, не разув, здоров он или болен, берет на себя большую ответственность перед своим супругом и перед потомством. Каждый обязан, прежде чем вступить в брак, получить свидетельство компетентного врача. Если имеется какая-либо болезнь, то необходимо спросить врача, не мешает ли она браку. Если она мешает, то долг чести каждого сообщить об этом жениху или невесте, чтобы он решил, надо ли на таких условиях заключать брак. Тот, кто вступает в брак, не сообщив жениху или невесте о своей болезни, делает преступление по отношению к своей семье. Каждый вступающий в брак должен получить свидетельство о здоровье своего партнера; это будет не недоверием к нему, но лишь необходимой предосторожностью, которая сможет предупредить большое несчастье».

Можно считать, что медико-генетическое консультирование представляет собой развитие евгеники — науки об улучшении человеческого рода. Методы негативной евгеники — это, по сути, методы пренатальной диагностики. Человек получает возможность не допустить рождения заведомо больного ребенка. Возможность скорректировать (например, благодаря методам генной инженерии) генетические дефекты в недалеком будущем станет продолжением позитивной евгеники.

Когда жители Древней Спарты сбрасывали со скалы слабых младенцев, они тем самым осуществляли отбор согласно собственным евгеническим представлениям. Им требовались физически сильные воины. Такой подход представлял собой негативную евгенику. Не был ли он одной из причин исчезновения Спарты?

Как уже было сказано, в некоторых американских штатах, скандинавских странах были приняты законы о принудительной стерилизации, причем не только больных, но и преступников. Собственно, речь шла о таком же подходе, как в Спарте. Даже если не рассматривать этические вопросы, бессмысленность такого подхода очевидна (в частности, из-за рецессивного характера многих заболеваний). Сделанные еще тогда расчеты показали, что в США для снижения частоты слабоумия в 3 000 раз необходимо стерилизовать слабоумных в течение 250 поколений, или несколько тысяч лет. По другим расчетам, для получения видимого результата в США нужно ежегодно стерилизовать 400 000 человек в течение нескольких десятилетий. Между тем, реально, в США за 50 лет подверглись принудительной стерилизации 100 000 человек.

В России первая медико-генетическая консультация была организована Сергеем Николаевичем Давиденковым в 1929 г. в возглавляемом им Институте нервно-психической профилактики. Первые медико-генетические консультации в условиях клинических учреждений зарубежных стран стали проводиться в американском штате Мичиган в 1940 г.

Система медико-генетической профилактики была впервые предложена Шелдоном Ридом в 1947 г., определившим ее как социальную службу помощи наследственно отягощенным семьям. В 1950 г. этим автором было опубликовано краткое руководство по генетическому консультированию.

Рассмотрим основные причины для обращения в медико-генетическую консультацию.

Первая причина. Диагноз наследственного заболевания поставлен или известен из родословной семьи. Если в семье планируется рождение ребенка и супруги хотят знать риск появления наследственной патологии и прогноз здоровья у будущего потомства — *проспективное консультирование* (до наступления беременности или на ранних ее сроках). Если же в семье родился больной ребенок и родители хотят знать прогноз его здоровья и риск появления этой болезни у последующих детей — *ретроспективное консультирование* (после рождения больного ребенка).

Вторая причина. В родословной семье имеется заболевание, но наследственный дефект только подозревается, и для уточнения диагноза требуется применение генетических методов исследования.

Первый этап. Диагностика болезни. Врачу-консультанту важно убедиться, что диагноз наследственного или врожденного заболевания поставлен с максимальной точностью и полностью собраны клинико-генеалогические данные.

С этой целью проверяют полноту и исчерпанность полученных данных, тщательно осматривают всех членов пораженной семьи для выявления у родственников больного пробанда похожей симптоматики. Это необходимо еще и для того, чтобы исключить стертые и начальные формы болезни при выявлении доминантно наследуемых форм с низкой экспрессивностью или при подозрении на новую мутацию. В случае необходимости применяют дополнительные методы обследования больного и его родственников.

Второй этап. Определение варианта и типа наследования болезни проводят на основе критериев наследования генов и признаков.

Третий этап. Оценка генетического риска болезни (прогноз потомства).

Генетический риск выражает вероятность появления наследственной патологии у консультирующегося пробанда и его потомства. Низким считают риск до 5%, при планировании беременности этим риском можно пренебречь. Средний риск составляет 6–20%; в этом случае рекомендации по планированию семьи зависят от тяжести медицинских и социальных последствий болезни, а также от возможности проведения пренатальной диагностики. При высоком риске, свыше 20%, рекомендуют применять методы пренатальной диагностики.

Для достижения полного понимания консультирующимся пробандом смысла заключения врача-генетика следует учитывать: все мотивы, которыми руководствуются консультирующиеся лица (моральные, экономические и др.); интеллектуальный и образовательный уровень консультирующихся лиц, психологический климат в семьях. Окончательное решение по планированию своей численности принимает только само консультирующееся лицо и его семья.

Выделяют генотипическое и фенотипическое направления профилактики наследственной патологии.

Генотипическое направление нацелено на предотвращение передачи патологического гена или хромосомной мутации в ряду поколений. Значительные успехи в генотипическом направлении достигнуты с созданием и внедрением программы пренатальной диагностики, которая направлена на оценку наследственного материала и фенотипа эмбриона и плода.

Фенотипическое направление профилактики — комплекс мероприятий, предупреждающих развитие симптомов и осложнений болезни, снижающих ее тяжесть.

Во-первых, патогенетическое лечение: ограничение или исключение некоторых веществ из рациона питания (например, при галактоземии, гистидинемии, фенилкетонурии и целиакии) либо добавление веществ к рациону питания (адреногенитальный синдром и др.); возмещение не синтезируемых организмом веществ (гемофилия, сахарный диабет и др.).

Во-вторых, периконцепционная (до зачатия) профилактика врожденных болезней. Здесь важны следующие обстоятельства:

- беременность не должна быть случайной, она должна планироваться;

- за 3–4 мес до зачатия супруги должны пройти обследование у врачей-специалистов для выявления и лечения андрологической, гинекологической, психической, соматической и инфекционной патологии;
- за 2–3 мес до зачатия супругам рекомендуют прием поливитаминов и фолиевой кислоты, а также соблюдение режима сбалансированного питания. При этом у супруги такое лечение продолжается в течение первого триместра беременности, а у супруга — прекращается после зачатия;
- при наступлении беременности супруга продолжает наблюдаться врачами и проходит обследование по приведенной выше программе дородовой диагностики.

Эколого-генетический подход предусматривает создание и внедрение системы, снижающей или полностью устраняющей воздействие на генотип организма человека факторов окружающей среды. Внедряют токсико-гигиеническое нормирование технологических процессов и продуктов их производства, контроль за распространенностью и использованием химических соединений, лекарственных препаратов, генетически модифицированных продуктов, пищевых добавок и других агентов (с обязательной проверкой на канцерогенную, мутагенную и тератогенную активность), а также создание специальных препаратов — антимуtagens. Наиболее прогрессивным методом профилактики является генно-инженерная коррекция патологического гена.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Пrenatalная диагностика наследственной патологии позволяет перейти от вероятностной оценки к однозначному прогнозу здоровья потомства в семьях с отягощенной наследственностью и принять своевременные меры по прерыванию беременности с аномальным плодом.

Программа дородового обследования беременных женщин (prenatalный скрининг) включает три обязательных их обращения в женскую консультацию, центр планирования семьи и репродукции или медико-генетическую консультацию. Первый уровень — проведение массового обследования всех беременных женщин с применением доступных современных методов, позволяющих с высокой

вероятностью формировать группы риска по внутриутробному поражению плода.

Первое обращение — в 10–14 нед беременности. При этом проводят физикальное, гинекологическое и клинико-лабораторное обследование, УЗИ, инвазивную диагностику (биопсия хориона с последующим генетическим анализом клеток плода) по показаниям: для беременных в возрасте 35 лет и старше, а также в случаях семейного носительства генной, хромосомной или геномной мутации.

Второе обращение — в 20–24 нед беременности. Повторно проводят физикальное и клинико-лабораторное обследование, УЗИ, скрининг на сывороточные маркеры ряда ВПР и хромосомных синдромов, инвазивную диагностику (биопсию хориона, биопсию плаценты, кордоцентез, амниоцентез с последующим генетическим анализом клеток плода) по показаниям.

Третье обращение — в 32–34 нед беременности. Оно включает физикальное и клинико-лабораторное обследование, УЗИ (для всех беременных), инвазивную диагностику по показаниям с последующим генетическим анализом клеток плода.

Второй уровень включает мероприятия по диагностике конкретных форм поражения плода, оценке тяжести болезни и прогнозу состояния здоровья ребенка, а также решение вопросов о прерывании беременности в случаях тяжелого, не поддающегося лечению заболевания у плода.

Проведение инвазивной пренатальной диагностики может быть целесообразным, если имеется вероятность рождения ребенка с тяжелым моногенным или хромосомным заболеванием, врожденными пороками развития; риск рождения больного ребенка выше риска осложнений пренатальной диагностики; в распоряжении врача имеются точные диагностические тесты и необходимое оборудование; имеется письменное информированное согласие семьи на прерывание беременности в случае, когда диагностируется аномальный плод. Для проведения инвазивной пренатальной диагностики выделяют абсолютные и относительные показания.

Абсолютными показаниями служат гетерозиготное носительство патологического гена у обоих родителей при аутосомно-рецессивных заболеваниях или только у матери по генам, сцепленным с X-хромосомой; возраст женщины старше 35–40 лет; наличие у родителей моногенного доминантно наследуемого заболевания; рождение ранее ребенка с синдромом Дауна и другой хромосомной пере-

стройкой, дефектами невральнoй трубки и врожденными пороками развития; наличие структурной хромосомной перестройки у одного из супругов, особенно сбалансированных транслокаций и инверсий; пренатально диагностируемые моногенные заболевания (при наличии ДНК-маркеров), среди которых адреногенитальный синдром, α - и β -талассемия, болезнь Тея—Сакса, гемофилия А и В, гликогенозы, гликолипидозы, миодистрофия Дюшенна—Бекера, миотоническая дистрофия, муковисцидоз, мукополисахаридозы, нейрофиброматоз I типа, ретинобластома, серповидноклеточная анемия, сцепленная с X-хромосомой умственная отсталость (синдром Мартина—Белл), фенилкетонурия, хорея Гентингтона.

Относительными показаниями служат врожденные и наследственные эндокринопатии у беременной женщины (врожденный гипотиреоз, сахарный диабет); инфекционные заболевания, проявившиеся в критические периоды беременности; осложненное течение беременности (задержка внутриутробного развития плода, маловодие, многоводие, угроза выкидыша); прием лекарственных препаратов с возможным мутагенным и тератогенным эффектом; проведение рентгенодиагностических процедур, воздействие других источников ионизирующего излучения во время беременности.

Методы пренатальной диагностики разнообразны, и их применение зависит от срока беременности. Они подразделяются на инвазивные (вмешательство внутри организма) и неинвазивные (без вмешательства внутри организма). Инвазивные — амниоцентез, биопсия хориона, кордоцентез, преимплантационная диагностика, фетоамниоскопия, фетоскопия. К неинвазивным методам относят определение биохимических и иммунохимических маркеров, преклиническую диагностику, УЗИ, электро(эхо)кардиографию. При проведении инвазивных процедур обязательно присутствие врача-лаборанта-генетика, которому в дальнейшем предстоит исследовать полученный от больного биологический материал.

Неинвазивные методы

Ультразвуковое исследование (УЗИ) — самый распространенный метод пренатальной диагностики или метод первоначального выбора, так как УЗИ назначают всем беременным, а при инвазивных методах обязательно применяют для их контроля.

В плановом порядке УЗИ проводят во втором и третьем триместрах беременности: первое исследование (10–14 нед); второе исследе-

дование (20–24 нед); третье исследование (32–34 нед). Третье УЗИ проводят с целью выбора врачом тактики ведения родов при беременности с аномальным плодом, определения объема неотложной помощи больному ребенку после родов и решения вопроса о его переводе в отделение детской реанимации.

Кроме обязательных обследований УЗИ может назначаться на сроках 12–14 нед беременности с целью внутриутробной диагностики дефектов невральнoй трубки, а в спорных случаях — в конце первого триместра беременности.

С помощью УЗИ выявляют агенезию желудка и почек, амелию, амниотические тяжи, атрезию кишечника, уретры и мочеточников, ахондроплазию, гастрошизис, гепатомегалию, гидронефроз, гидроцефалию, дефекты невральнoй трубки, диафрагмальную грыжу, клеточные гигромы, лимфангиомы, мало- и многоводие, микроцефалию, омфалоцеле, полидактилию, поликистоз почек, пороки головного и лицевого черепа, наружных половых органов, пороки сердца, предлежание и отслойку плаценты, расщелины верхней губы, мягкого и твердого нёба, скелетную дисплазию, сиреномиелию, тератомы.

Электро(эхо)кардиографию плода применяют для диагностики врожденных пороков сердца в третьем триместре беременности.

Определение маркеров. Сущность метода заключается в определении биохимических и иммунохимических маркеров: α -фетопротеина, хорионического гонадотропина, эстриола, 17-оксипрогестерона. Их концентрация в амниотической жидкости плода и сыворотке крови беременной женщины отражает состояние и развитие плода.

α -Фетопротеин (АФП) — эмбриоспецифический белок, концентрация которого исследуется с целью выявления дефектов невральнoй трубки (анэнцефалия, *spina bifida*), дефектов передней брюшной стенки (отсутствие прямых мышц живота или синдром «кожи черной сливы»), диагностики врожденного нефроза, омфалоцеле, поликистоза почек, пороков развития желудочно-кишечного тракта, а также синдрома Дауна (вместе с определением концентрации супероксиддисмутазы). При пороках ЦНС концентрация АФП возрастает, при синдроме Дауна, наоборот, снижается. Широкий АФП-скрининг проводится в сроки 16–20 нед беременности.

Увеличение содержания хорионического гонадотропина указывает на угрозу прерывания беременности и синдром Дауна, уменьшение концентрации эстриола указывает на синдром Дауна, а увеличение

концентрации 17-оксипрогестерона свидетельствует о нарушении функции коры надпочечников (адреногенитальный синдром).

Преклиническая диагностика подразумевает выявление гена заболевания до манифестации первых симптомов, например, в случаях диагностики α - и β -талассемии. Такая диагностика основана на ДНК-диагностике.

Инвазивные методы

Амниоцентез проводят на сроках беременности до 12 нед и в 16–18 нед. Анализируют амниотическую жидкость (биохимический анализ, исследование концентрации АФП, хорионического гонадотропина, эстриола и 17-оксипрогестерона), культуру клеток плода (кариотип плода, биохимическая диагностика, ДНК-диагностика).

Биопсию хориона проводят в 8–10 нед беременности. Анализируют клетки и ткани хориона. Исследуют все то же, что и при амниоцентезе, кроме АФП.

Проведение амниоцентеза и биопсии хориона связано с наименьшим риском для плода. Например, в Северной Америке эти методы охватывают около 8% беременных женщин. С их помощью выявляют геномные нарушения (трисомии по хромосомам 3, 18 и 21, X- и Y-хромосомам), более 100 наследственных болезней обмена (болезнь Тея–Сакса, галактоземия, гипофосфатазия, гликогенозы II, III и IV типов, лейциноз, метилмалоновая ацидемия, тяжелый комбинированный иммунодефицит, цитруллинемия, др.).

Кордоцентез относят к старым и наиболее предпочтительным методам. Сущность метода состоит во взятии крови плода из сосудов пуповины под контролем УЗИ. Процедура кордоцентеза проводится на 20–22-й неделях беременности и может быть использована для внутриутробного лечения адреногенитального синдрома.

Внутриутробная терапия и хирургия плода. Оба метода применяют во втором триместре беременности. При их проведении осуществляется биопсия кожи плода (буллёзный эпидермолиз) и биопсия плаценты. Кроме того, эти методы применяют для введения лекарственных препаратов и декомпрессии (при гидронефрозе и гидроцефалии плода).

Преимплантационная диагностика основана на возможностях экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), суть которого заключается в оплодотворении яйцеклетки *in vitro*, получении зиготы на стадии 4 или 8 бластомеров, извлечении одного из бластомеров и заморажи-

вании остальных, получении ДНК и ее анализе на наличие генов конкретных наследственных заболеваний. В настоящее время возможна преимплантационная диагностика с использованием полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (см. часть 4). В случае нормальных результатов оставшиеся бластомеры размораживаются и помещаются в матку для дальнейшего развития беременности *in vivo*.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ. РОЛЬ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Диспансеризация больных с наследственной патологией — система целенаправленных мероприятий, проводимых на всех уровнях организации медико-генетической помощи населению и регулируемых нормативными и методическими документами Министерства здравоохранения и социального развития РФ. В числе этих мероприятий:

- отбор на основе диагностических программ контингентов больных и их семей, подлежащих диспансеризации;
- определение организационных форм текущего наблюдения (частота наблюдения в зависимости от характера патологии, возраст и состояние больного);
- определение объемов клинико-лабораторных и специальных методов исследования (осмотры врачей различных специальностей по показаниям);
- определение комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий, способствующих оптимальному развитию больных детей;
- оказание медико-социальной помощи больному пробанду (профессиональная ориентация и социальная адаптация в зависимости от характера патологии, определение соответствия состояния здоровья критериям инвалидизации).

Система диспансеризации также предусматривает осуществление планового динамического наблюдения за ближайшими родственниками больных детей, по отношению к которым применяется весь комплекс диагностических мероприятий и средств, способствующих раннему выявлению аналогичных заболеваний, определению гетерозиготного носительства генов болезни, проспективному и ретроспективному медико-генетическому консультированию.

Необходимой основой функционирования системы диспансеризации является преемственность наблюдения за больным пробандом на разных уровнях оказания специализированной помощи, особенно преемственность акушерской, педиатрической и медико-генетической служб. С этой целью разрабатывают новые формы медицинской документации: карты диспансерного наблюдения за больным ребенком и членами его семьи (генетический вкладыш в историю болезни, генетическая карта, карта фенотипа и др.); передаточный (этапный) эпикриз из детской во взрослую поликлинику; карты генетической информации для родителей, врачей и посетителей женских консультаций и родильных домов, извещающие о высоком риске рождения больного ребенка, и т.п.

Реальной перспективой диспансерного наблюдения за семьями больных с наследственной патологией является создание региональных (федерального) регистров на основе компьютерных баз данных о состоянии здоровья больных пробандов и их ближайших родственников, а в дальнейшем — создание геномного и протеомного паспорта каждого больного индивида. Вопросы планирования семьи и репродукции надо решать не только путем запретов или, наоборот, разрешений на медицинские аборт, но также путем повышения эффективности контрацептивных препаратов. В первую очередь следует пропагандировать генетические знания среди населения и самих врачей, а также своевременно информировать их о возможностях молекулярной медицины по лечению и предупреждению наследственной патологии.

Как известно, наследственные заболевания пока не излечиваются. Тем не менее даже не устранение, а коррекция того или иного дефекта может обеспечить человеку активную жизнедеятельность.

Еще один простейший путь профилактики наследственных заболеваний лежит в реализации социальных мероприятий. Вероятность рождения ребенка с наследственной или врожденной патологией увеличивается с возрастом родителей, в первую очередь матери. Разумная государственная политика в отношении молодых семей, поощрение рождения у них детей в молодом возрасте (предоставление льготного или бесплатного жилья, кредитование и др.) приведет к оздоровлению населения, если социальная политика, проводимая государством, позволит осуществить мероприятия, направленные на улучшение состояния здоровья будущих родителей, профилактику и раннюю диагностику наследственных заболеваний.

Нужно еще раз напомнить, что медико-генетическое консультирование сталкивается не только с медицинскими, но и с этическими проблемами. В родословной людей, являющихся гордостью человечества, нередко обнаруживается отягощенность по эпилепсии, шизофрении и другим психическим заболеваниям. Известны случаи таких заболеваний у выдающихся людей: Ван Гога, Достоевского, Ньютона, Иицше (по его выражению, надо иметь в себе хаос, чтобы родить анциющую звезду), Шопенгауэра и др. Если бы педантично осуществлялось медико-генетическое консультирование, не было бы мягких людей, которые составляют духовное богатство народов.

Рассказывают такую историю. На научном собрании специалистов по медико-генетическому консультированию был задан вопрос: «Представьте себе, коллеги, что к вам на прием пришла женщина, ей уже больше 40 лет, предыдущие беременности были неудачными, муж — хронический алкоголик. Как вы оцените риск?» Реакция аудитории была однозначной — беременность желательно прервать. К счастью, эта женщина жила в том веке, когда еще не было медико-генетического консультирования. Ребенок родился. Это был Бетховен.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. В каких случаях целесообразно обращение в медико-генетическую консультацию?
2. Почему необходим анализ родословной?
3. В каких случаях рекомендуется пренатальная диагностика? Какие методы пренатальной диагностики вы знаете?
4. Приведите примеры, когда благодаря скрининговой диагностике удается предотвратить развитие тяжелых наследственных заболеваний.
5. В чем заключается периконцепционная профилактика?
6. От каких факторов зависит состояние здоровья человека?
7. Назовите главные задачи медико-генетического консультирования.
8. Почему составление родословной считается одним из важнейших методов, применяемых врачом-генетиком?
9. С помощью чего можно получить обоснованный прогноз при консультировании мультифакториальных заболеваний?
10. В чем главные успехи пренатальной диагностики?
11. Что предусматривает эколого-генетический подход?
12. Каковы методы пренатальной диагностики?

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ

ПРИЛОЖЕНИЕ

II — методика исследования ...

... лабораторные методы

Для диагностики ...

... лабораторные методы

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Цитогенетическое исследование включает следующие основные стадии:

- получение препаратов метафазных хромосом из лимфоцитов периферической крови;
- окрашивание препаратов;
- микроскопический анализ и обработка результатов.

Для получения препаратов хромосом в заранее приготовленные стерильные пробирки с гепарином вносят 5–6 мл крови и закрывают стерильной пробкой. Для постановки культуры обычно используют цельную кровь, можно также использовать плазму, обогащенную лейкоцитами. В соответствующих пособиях и руководствах методы цитогенетических исследований описаны достаточно подробно, отметим лишь общую схему.

Полученную кровь (0,5 мл на 4,5 мл культуральной смеси) культивируют в термостате при температуре 37 °С. Культуральная смесь состоит из питательной среды (типа RPMI-1640, Игла или 199) с добавлением 15–17% сыворотки (крупного рогатого скота, телячьей или эмбриональной телячьей), 2 мМ глутаминовой

кислоты и антибактериальных препаратов (бензилпенициллин 100 МЕ/мл, стрептомицин 0,1 мкг/мл). В норме лимфоциты практически не делятся, т.е. находятся в стадии G_0 клеточного цикла. Для того чтобы перевести их в стадию G_1 , в культуральную смесь необходимо добавить фитогемагглютинин, стимулирующий процесс деления. Интерфазные хромосомы невозможно наблюдать в обычный световой микроскоп, а вот в митозе при делении благодаря высокой степени компактизации хромосомы становятся видимыми. Для накопления клеток на стадии метафазы митоза используют ингибиторы образования веретена деления — колхицин или колцемид.

По окончании инкубации проводят фиксацию смесью метанола и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3:1, но перед фиксацией клетки выдерживают в гипотоническом растворе калия хлорида (0,56%); время гипотонической обработки должно составлять 20–25 мин. После нескольких смен фиксатора клеточный осадок приобретает белый цвет. При последней промывке удаляют супернатант, оставляя примерно 0,25–0,5 мл клеточной суспензии.

Одним из условий для получения качественных препаратов хромосом является подготовка предметных стекол. Поверхность стекла должна быть идеально чистой. Клетки тщательно ресуспенсируют в оставшемся фиксаторе с помощью пастеровской пипетки, клеточную суспензию наносят на предметное стекло и высушивают его.

Время культивирования зависит от поставленной задачи. Так, при анализе кариотипа оно составляет 72 ч. Это время соответствует наступлению второго митоза, когда число клеток удваивается. При использовании цитогенетического метода для целей биодозиметрии (об этом ниже) необходимо анализировать клетки, проходящие первое деление. В этом случае время культивирования составляет около 50 ч и варьирует в незначительных пределах для каждой лаборатории; кроме того, существуют индивидуальные колебания.

При рутинном (стандартном) окрашивании красителем Романовского–Гимза все хромосомы окрашены равномерно. В этом случае можно определить числовые мутации и такие перестройки, как дисцентрики, парные и одиночные фрагменты, центрические и ацентрические кольца, хроматидные аберрации. Опытный цитогенетик может обнаружить и аномальные хромосомы, возникшие в результате инверсии или симметричной транслокации (рис. 1).



Рис. 1. Рутинное окрашивание хромосом

Для более детального анализа применяют дифференциальные методы окрашивания. Каждая хромосома имеет присущие лишь ей не только длину и соотношение плеч, но и уникальное чередование участков эухроматина и гетерохроматина. Благодаря этому после специальной обработки полосы (бэнды) окрашиваются в разные цвета; окраска хромосомы напоминает штрихкод. Таким образом, становится возможным выявить весь спектр хромосомных aberrаций в пределах разрешения, определяемого шириной полос (рис. 2).

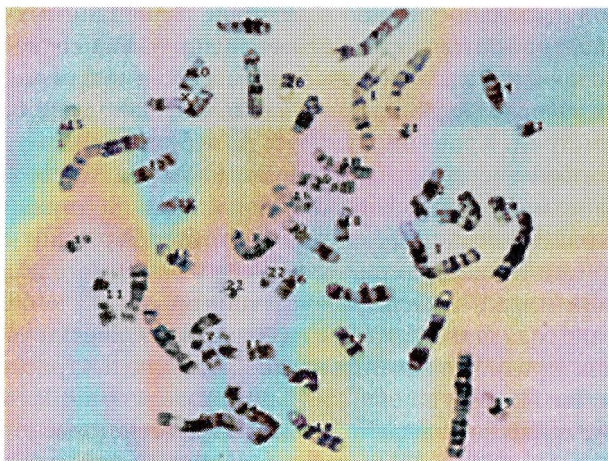


Рис. 2. Дифференциальное окрашивание хромосом (G-banding)

Во время культивирования в культуральную смесь можно добавить избыточное количество бромдезоксимуридина (БУДР — аналог тимидина). БУДР будет встраиваться во вновь синтезируемые цепи ДНК, и, соответственно, в каждой хромосоме клеток второго митоза в одной из хроматид обе нити двунитевой молекулы ДНК будут содержать только БУДР вместо тимидина, а в другой — только одна из них, а другая, послужившая исходной матрицей, будет содержать тимидин. После окрашивания одна из них приобретет светлую окраску, а другая — темную (так называемые арлекиновые хромосомы). Этот метод позволяет увидеть обмены между сестринскими хроматидами (СХО — сестринские хроматидные обмены).

Хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови можно рассматривать как индикатор мутагенного воздействия. Существуют некоторые особенности. Так, при химическом мутагенезе чаще образуются сестринские хроматидные обмены и aberrации хроматидного типа; для радиационного мутагенеза характерны aberrации хромосомного типа. Важно отметить, что частота хромосомных нарушений существенно повышена у курильщиков.

Существует количественная зависимость между частотой хромосомных aberrаций и дозой облучения; кроме того, кривые доза-эффект, полученные при облучении *in vivo* (данные наблюдений за пациентами, прошедшими курс радиотерапии, за профессионалами, подвергающимися радиационному воздействию в ходе профессиональной деятельности либо вследствие радиационных аварий) и *in vitro* (эксперименты с клеточными культурами) совпадают. Эти два обстоятельства сделали возможным использовать частоту хромосомных aberrаций (дицентриков и колец) для целей биологической дозиметрии. Кровь циркулирует по всему организму, и при облучении любой части тела лимфоциты подвергнутся воздействию. Оказалось возможным заранее в лаборатории получить градуировочную кривую доза-эффект для частоты aberrаций хромосом определенного типа, характерного для радиационного воздействия, а потом использовать ее для количественного определения дозы облучения пострадавших. Важно и то, что автоматически учитываются различия в радиочувствительности клеток людей (рис. 3. Приложение, см. цв. вклейку).

Помимо лимфоцитов для проведения цитогенетического анализа могут использоваться и другие ткани, например, костный мозг, фибробласты кожи; при проведении пренатальной диагностики прово-

дят цитогенетическое исследование хориона, в онкологии объектом исследования служат опухолевые клетки.

В последние годы все более широкое распространение приобретает метод, который можно назвать молекулярно-цитогенетическим. Речь идет о флуоресцентной гибридизации *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*); по первым буквам метод получил название FISH. Метод FISH основан на способности хромосомной ДНК (ДНК-мишень) связываться в определенных условиях с фрагментами меченой ДНК (ДНК-зонд), включающими нуклеотидные последовательности, комплементарные ДНК-мишени.

Предметные стекла с метафазами обрабатывают таким образом, чтобы произошла денатурация (расхождение нитей двойной спирали) ДНК. Затем на стекло наносят в избыточном количестве заранее приготовленные пробы — комплементарные последовательности ДНК, содержащие флуоресцентную метку, которые взаимодействуют с одонитевыми структурами, образуя хроматиды, одна нить которых состоит из меченой ДНК, а другая — «обычная» (исходная). После окрашивания флуоресцентным красителем меченая хромосома отличается по окраске от остальных. Анализ производится с использованием флуоресцентного микроскопа со специальными фильтрами.

Особая практическая значимость FISH-метода связана с возможностью детекции меток не только на метафазных пластинках, но и в интерфазных клетках. Это существенно расширяет границы его применения.

Метки могут быть специфичны и соединяться либо с целыми хромосомами, либо с их фрагментами; существуют специальные метки, соответствующие центромерам. Зонды, используемые в FISH-методе, подразделяют на:

- CEP — *Chromosome Enumerator Probe*, хромосомные нумераторы или центромерные зонды;
- LSI — *Locus Specific Identifier*, локус специфические зонды;
- SubTel — *Subtelomere specific*, субтеломерные зонды;
- WCP — *Whole-Chromosome-Painting*, зонды полного окрашивания хромосом, цельно-хромосомный зонд.

Если метки соответствуют целой хромосоме, при цитогенетическом анализе быстро и несложно будет установить наличие этой хромосомы в кариотипе, а также увидеть, участвует ли она в транслокациях или других перестройках, затрагивающих и другие хромосомы. Так, при проведении пренатальной диагностики возможно с большой

достоверностью увидеть трисомии по хромосомам 21, 13, 18, числовые мутации, затрагивающие половые хромосомы, а также определить пол будущего ребенка (как известно, некоторые заболевания являются сцепленными с полом). Ценность FISH-метода состоит еще и в том, что он применим не только к клеткам в метафазе митоза (к сожалению, в ряде случаев получение достаточного количества таких клеток проблематично), но и к интерфазным клеткам.

Весьма интересным представляется использование многоцветных зондов. Для получения многоцветной флуоресцентной *in situ* гибридизации (24-цветный FISH) вполне достаточно 5 флуорохромоов. Хромосом-специфические ДНК-библиотеки метят уникальными комбинациями трех флуорохромоов. В результате флуоресцентной *in situ* гибридизации каждой хромосоме человека соответствует свой псевдоцвет (рис. 4. Приложение, см. цв. вклейку).

Метод многоцветного бэндинга хромосом человека (R_x FISH) использует комбинацию трех и более флуорохромоов, что обеспечивает достаточное разнообразие псевдоцветов. Они специфично окрашивают отдельные районы хромосом, создавая их цветную исчерченность (рис. 5, см. цв. вклейку). В отличие от R_x FISH, многоцветный высокоразрешающий бэндинг предназначен не для полного анализа всех хромосом, а для проведения детального анализа одной из них.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Молекулярные методы диагностики направлены на определение структурных и функциональных нарушений одного, нескольких генов или всего генома в целом. Определение структурных нарушений основано на оценке первичной последовательности оснований в интересующем фрагменте ДНК. Функциональное состояние генов определяется по степени их эпигенетического регулирования или уровню экспрессии.

Блот-гибридизация

Одним из первых методов ДНК-диагностики является метод блот-гибридизации, предложенный в 1975 г. Саузерном (рис. 6). В основу метода положена комплементарность зондов — известных однополовых последовательностей ДНК, меченных радиоактивной

меткой, к однонитевой анализируемой ДНК. Первоначально ДНК, выделенную из тканей или культур клеток, для получения коротких фрагментов обрабатывают рестриктазами, т.е. ферментами, разрезающими ДНК по определенным последовательностям нуклеотидов. Разделение полученных фрагментов ДНК осуществляют методом электрофореза в геле в условиях мягкой денатурации. Затем гель, содержащий различные фрагменты исследуемой ДНК, переносят и фиксируют с помощью методических приемов, разработанных Саузерном, на целлюлозную основу, после чего инкубируют с мечеными ДНК-зондами. Благодаря принципу комплементарности зонд связывается с совпадающими последовательностями нуклеотидов исследуемой ДНК и остается на целлюлозной основе после ее обильного промывания. Последующая автордиография позволяет установить наличие интересующих фрагментов ДНК в анализируемой пробе.

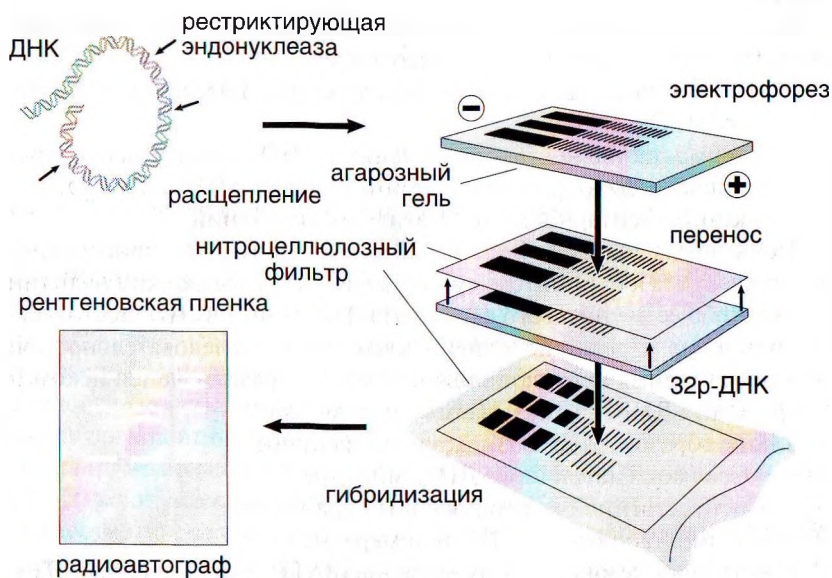


Рис. 6. Блот-гибридизация по Саузерну

До открытия полимеразной цепной реакции метод блот-гибридизации по Саузерну был основным методом исследования ДНК. В настоящее время принципы данного метода используют при FISH-анализе и ДНК-чип диагностике.

Полимеразная цепная реакция

Классическая полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод амплификации интересующих фрагментов ДНК *in vitro*.

Полимеразная цепная реакция была предложена в 1983 г. Кэри Маллисом. Предложенная методика оказалась достаточно простой в исполнении и могла быть использована для широкого круга исследований: наработки необходимого количества ДНК для последующих исследований, для идентификации искомого ДНК в пробах, изучения мутаций. И что самое важное — на момент ее создания существовали отработанные технологии для получения необходимых составляющих для ее выполнения. В самое короткое время методика получила широкое распространение, а сам автор в 1993 г. был удостоен Нобелевской премии.

В основу ПРЦ положены следующие химические и физические свойства ДНК, полимеразы и нуклеотидов:

- денатурация двухцепочечной структуры ДНК при температуре 94 °С и выше;
- термостабильность определенных ДНК-полимераз, сохраняющих свою активность при температуре 94 °С и выше;
- комплементарность нуклеотидных оснований.

Полимераза может осуществлять комплементарное присоединение нуклеотида к одонитевому фрагменту ДНК только при наличии какого-либо ее двунитевого фрагмента. Последнее в ПЦР достигается введением в реакцию олигинуклеотидных последовательностей, комплементарных противоположным концам разных цепей искомого фрагмента ДНК, так называемых праймеров.

Таким образом, ПЦР возможна при наличии:

- искомой (матричной) ДНК-мишени;
- искусственно синтезированных праймеров;
- термостабильной ДНК-полимеразы;
- четырех дезоксирибонуклеотидов (dATP, dTTP, dGTP, dCTP).

Теоретически, для инициации амплификации ДНК методом ПЦР достаточно даже одной молекулы или ее искомого фрагмента. Обычно для проведения реакции используют фрагменты ДНК дли-

ной от 100 до ~1000 п.н. Для получения фрагментов ДНК заданных размеров используют различные рестриктазы — ферменты, разрезающие ДНК по строго определенным последовательностям нуклеотидов. В настоящее время известно более 500 рестриктаз, которые делятся на крупно-, средне- и мелкощепящие по длине образуемых фрагментов ДНК. Обработку образца искомой ДНК проводят до ПЦР.

Праймер — олигонуклеотидная последовательность длиной 15–30 п.н. Праймеры должны соответствовать следующим требованиям: обладать уникальной комплементарностью к концевым фрагментам искомой ДНК: не содержать неспецифических вторичных структур (шпилек и димеров); также желательно, чтобы на 3'-конце был гуанин или цитозин, поскольку они образуют три водородные связи с молекулой матрицы, делая гибридизацию более стабильной.

Праймеры, вводимые в реакцию, должны иметь близкие температуры гибридизации с искомой одноцепочечной ДНК (температура отжига праймеров). Заданная температура отжига праймеров достигается за счет их длины и нуклеотидного состава.

Температуру отжига можно приблизительно определить по формуле:

$$T_M = 2(n_A + n_T) + 4(n_G + n_C),$$

где n — количество нуклеотидов в праймере.

Первая термостабильная ДНК-полимераза, получившая название *Taq*-полимераза, была выделена из бактерий *Thermus aquaticus* в 1980 г. *Taq*-полимераза широко используется в ПЦР по настоящее время, кроме нее используются полимеразы *Pfu* и *Pwo*, выделенные из архей. *Taq*-полимераза имеет не только высокую скорость процессивности (присоединения нуклеотидов к матрице), но и достаточно высокую вероятность внесения ошибочного нуклеотида. Полимеразы *Pfu* и *Pwo* обладают механизмом исправления ошибок репликации (3'→5' экзонуклеазная активность), но меньшей скоростью процессивности, по сравнению с *Taq*-полимеразой. В последнее время используют сочетания *Taq* и *Pfu* для обеспечения достаточной скорости полимеризации и точности копирования. Работоспособность полимераз обеспечивается также внесением в инкубационную среду ионов Mg^{2+} .

Аmplификация искомых фрагментов ДНК осуществляется за счет многократного последовательного повторения идентичных следующих этапов реакции:

- денатурация — перевод двунитевой матричной ДНК в однонитевую форму путем нагревания до температуры 94–98 °С;
- гибридизация или отжиг праймеров — температура смеси снижается до 37–65 °С, и праймеры гибридизируются с матричной одноцепочечной ДНК, содержащей комплементарные участки, ограничивая тем самым амплифицирующий фрагмент;
- синтез — температура повышается до 68–72 °С (оптимальный режим для ДНК-полимеразы), что запускает синтез двухнитевой ДНК в направлении от 5'- к 3'-концу ДНК-матрицы;
- далее — циклическое повторение этапов реакции. Количество циклов — 28–40.

Время одного цикла 2–3 мин.

Для обеспечения температурных режимов, необходимых на каждом этапе прохождения реакции, и их циклического повторения разработаны специальные устройства — амплификаторы.

Общий вид двух из множества представленных на рынке амплификаторов показан на рис. 7 (см. цв. вклейку).

Все современные амплификаторы обеспечивают периодическое охлаждение и нагревание пробирок с точностью не менее 0,1 °С на каждом этапе и позволяют задавать требуемые режимы проведения ПЦР.

Увеличение числа копий фрагмента ДНК во время ПЦР проиллюстрировано на рис. 8 (см. цв. вклейку).

Теоретически количество специфического продукта реакции (амплифицируемого фрагмента ДНК) возрастает пропорционально 2^n , где n — число циклов реакции. На самом деле эффективность каждого цикла меньше 100%, поэтому в действительности $P = (1+E)^n$, где P — количество продукта, E — средняя эффективность цикла. Как правило, ПЦР завершается электрофорезом продукта в полиамидном или акриловом геле для оценки качества амплифицированного продукта (рис. 9, см. цв. вклейку). В качестве красителей амплификата используют этидий или серебро.

Разработаны разновидности (модификации) ПЦР, улучшающие результаты амплификации искомого фрагмента с учетом его длины, сохранности ДНК, наличия примесей и других факторов.

«Вложенная» ПЦР (*Nested PCR*) используется для увеличения чистоты заданного амплифицируемого продукта. Достигается путем использования двух пар праймеров в двух последовательных ПЦР. Первая ПЦР представляет собой классический вариант. При проведении второй ПЦР используется пара праймеров в пределах выделенного в первой реакции фрагмента ДНК.

«Инвертированную» ПЦР (*Inverse PCR*) используют, когда известен только один фрагмент нуклеотидов в интересующем фрагменте ДНК. Первоначально создают химерный фрагмент ДНК путем ее рестрикции и последующего сшивания (лигирования) фрагментов с известными концами. Далее проводят классическую ПЦР.

Асимметричная ПЦР (*Asymmetric PCR*) используется для амплификации преимущественно одной из цепей исходной ДНК. ПЦР проводится как обычно, за исключением того, что один из праймеров берется в большом избытке.

Touchdown (Stepdown) ПЦР заключается в снижении температуры отжига праймеров в циклах от высокой к низкой. При одной из температур система пройдет через полосу оптимальной специфичности праймеров к матричной ДНК, что обеспечит получение чистого специфичного продукта.

Принципы ПЦР используют и для амплификации РНК. Выполнение данной реакции требует дополнительного этапа — синтеза комплементарной ДНК (сДНК) на матрице мРНК. Данная реакция осуществляется за счет фермента обратной транскриптазы, отсюда и метод амплификации РНК получил название полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией — ОТ-ПЦР (в английском варианте *PCR (reverse transcription polymerase chain reaction)*).

Этапы реакции

Инкубирование биологического материала с дезоксирибонуклеотидов (dATP, dTTP, dGTP, dCTP) и обратной транскриптазой. Реакция осуществляется в буферном растворе, как правило, при 37 °С в течение часа.

Следующие циклы производятся по стандартной методике ПЦР.

ОТ-ПЦР используют для диагностики генетических заболеваний и полуколичественного определения наследственного материала в клетках или тканях, оценки уровня экспрессии соответствующих генов.

Приведенный перечень модификаций не охватывает всех используемых методов ПЦР, а только иллюстрирует необходимые условия

для ее проведения. В частности, во всех случаях необходимо знание нуклеотидной последовательности интересующего фрагмента ДНК или его концевых последовательностей. Без этих знаний невозможно создание праймеров, а следовательно, и проведение ПЦР. Завершение международного проекта «Геном человека», в результате которого была установлена нуклеотидная последовательность генома человека, позволяет использовать ПЦР для исследования всех генов или их отдельных фрагментов у человека.

Следует отметить, что классический метод ПЦР как таковой является не методом диагностики нарушений строения ДНК, а методом амплификации интересующего фрагмента ДНК. При определенных ситуациях сам факт состоявшейся ПЦР может отвечать на тот или иной вопрос исследователя, но в подавляющем большинстве случаев для этого необходимы дополнительные манипуляции с полученным амплификатом, то есть проведение непосредственно ДНК-диагностики.

Основные виды ДНК-диагностики

Выделяют косвенный (непрямой) и прямой метод диагностики ДНК.

Косвенный метод диагностики основан на анализе нуклеотидных полиморфизмов, устойчиво ассоциированных с определенным генетическим локусом. Данный метод применяют для диагностики наследственных заболеваний с неустановленным генетическим дефектом, при широком возможном спектре мутаций в гене большой протяженности, когда необходимо просто проследить передачу мутантного гена.

Обязательные условия проведения косвенного метода: наличие пробанда, уверенность в клиническом диагнозе, по поводу которого проводится исследование, наличие одного генного локуса, обуславливающее заболевание.

Косвенный метод ДНК-диагностики широко используют при установлении отцовства. На рис. 10 (см. цв. вклейку) проиллюстрирован принцип такой диагностики.

Известно, что на коротком плече хромосомы 11 в регионе 15.5 (обозначение по международной номенклатуре 11p15.5) расположен локус TN01. Он имеет семь различных аллелей (с 5 по 11). Определение аллельных вариантов данного локуса у обследуемых производят с помощью стандартов, называемых аллельными лест-

ницами. Методом классической ПЦР амплифицируют данный локус в биопробах обследуемых и проводят электрофорез в геле полученных продуктов амплификации с последующим окрашиванием серебром. На рисунке представлены результаты электрофореза данного локуса, выполненные у матери, отца и ребенка. Мать имеет аллели 7 и 8, ребенок — 6 и 8, отец — 6 и 10. Таким образом, обследуемые мужчина и женщина могут быть родителями ребенка, так как и тот и другой имеют общие с ним аллели. Вместе с тем для получения однозначного ответа об отцовстве и материнстве исследования одного данного полиморфизма далеко не достаточно, поскольку определенные аллельные варианты данного локуса с высокой частотой представлены в популяции. Установление отцовства (материнства) по ДНК проводят на основе анализа 16, 20 или 25 STR (короткий тандемный повтор — 2–10 пар непосредственно примыкающих друг к другу нуклеотидов в последовательности ДНК). Такой подход позволяет при использовании косвенной ДНК-диагностики гарантировать точность при установлении отцовства (материнства) с вероятностью не менее 99,9999%, точность при опровержении составляет 100%.

Прямые методы диагностики ДНК направлены на определение изменений нуклеотидных последовательностей в конкретном локусе конкретного гена.

В зависимости от предполагаемых типов нарушений нуклеотидных последовательностей, которые могут быть однонуклеотидными заменами, дупликациями отдельных нуклеотидов, делециями, инсерциями, амплификациями различного числа нуклеотидов, применяют различные прямые методы диагностики ДНК.

Наиболее часто используемым в настоящее время является метод анализа **конформационного полиморфизма одонитевой ДНК — SSCP**.

Метод *SSCP* основан на эффекте влияния точечных мутаций на электрофоретическую подвижность коротких (100–450 нуклеотидов) одноцепочечных фрагментов ДНК (оцДНК) при их разделении в нативных условиях. В ходе *SSCP*-анализа фрагменты ДНК, полученные в результате ПЦР, подвергаются температурной денатурации (плавлению) и последующему быстрому охлаждению с целью стабилизации разделенных цепей ДНК. При этом каждая из цепей приобретает определенную конформацию, которая зависит от взаимного расположения нуклеотидов в цепи; при этом даже единичные нукле-

отидные замены приводят к заметному изменению подвижности исследуемой ДНК в геле, по сравнению с контрольной. Полученные оцДНК-конформеры разделяются с помощью неденатурирующего электрофореза в высокоразрешающем полиакриламидном геле. Для лучшего разделения электрофорез проводят при пониженной температуре (4–20 °С), обеспечивающей устойчивость пространственной структуры исследуемых фрагментов. На рис. 11 (см. цв. вклейку) показаны результаты исследования мутаций мажорного локуса гена *b-gaf* (а) и полиморфизма *MDR1* (б) методом SSCP.

Для улучшения разделения амплифицированных однонуклеотидных последовательностей используют метод денатурирующего градиентного гель-электрофореза **DGGE** (*Denaturation Gradient Gel Electrophoresis*). Градиент денатурации достигается различной концентрацией мочевины или формальдегида в гелях. При этих условиях одинаковые по величине двухнитевые молекулы ДНК, отличающиеся по нуклеотидной последовательности, денатурируют по-разному, что создает дополнительные условия для разделения фрагментов. На рис. 12 (см. цв. вклейку) представлены типы проведения DGGE.

Метод гетеродуплексного анализа (НА). Принцип НА-метода заключается в различии электрофоретической подвижности в геле гомозиготных (между нормальными аллелями) и гетерозиготных (между нормальным и мутантным аллелем) дуплексов.

При локализации мутации в одной из нитей двухцепочечного фрагмента ДНК амплификация данного фрагмента ДНК приводит к образованию двух типов комплексов:

- между нормальной и нормальной цепочками ДНК (1 тип дуплексов);
- между мутантной и нормальной цепочками ДНК (2 тип дуплексов).

Наличие в двухцепочечном фрагменте ДНК неспаренных оснований при 2-м типе дуплексов изменяет конформацию такого гетеродуплекса, что проявляется в изменении его подвижности при электрофорезе относительно дуплекса 1-го типа. Эти различия могут быть обнаружены при электрофорезе в обычном полиакриламидном геле. Вероятность идентификации точечных мутаций этим способом на фрагментах ДНК менее 300 н.п. достигает 80–90%.

Аллельспецифическая ПЦР. Метод применяют для диагностики известных однонуклеотидных замен. Один из праймеров подбирают

таким образом, чтобы его последний нуклеотид (буква) заканчивался на букве предполагаемой замены (мутации). В случае отсутствия мутации при ПЦР будет амплифицироваться выделяемый праймерами фрагмент ДНК. При наличии замены буквы (мутации) в исследуемом гене последний нуклеотид праймера не соединится с нуклеотидом матричной ДНК, что приведет к нарушению функционирования полимеразы и отсутствию амплификации. Последующий электрофорез продукта ПЦР позволит определить наличие или отсутствие продукта амплификации (рис. 13, см. цв. вклейку).

Полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Метод ПДРФ основан на способности рестрикционных эндонуклеаз расщеплять двухцепочечную ДНК в участках с определенной нуклеотидной последовательностью — сайтах рестрикции. На рис. 14 (см. цв. вклейку) представлена схема разрезания рестриктазой двухнитевой ДНК.

Изменения нуклеотидной последовательности в любой цепи ДНК в сайте рестрикции делает его не узнаваемым для рестриктазы. В настоящее время известно более 500 рестриктаз, что позволяет достаточно часто использовать данный метод для диагностики точечных (SNP — *single nucleotide polymorphism*) мутаций, полиморфизмов. На рис. 15 представлен ПДРФ электрофорез гена MTHFR.

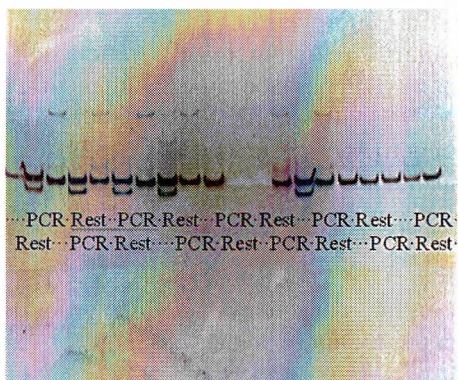


Рис. 15. Ген MTHFR, полиморфизм С677Т, 8% ПААГ, 150–200В

ПЦР в реальном времени

С начала XXI столетия в молекулярной диагностике все шире используется ПЦР в реальном времени (*Real-time PCR*). При проведении данной реакции осуществляют контроль количества амплифицированного продукта реакции в реальном времени после каждого цикла амплификации. Это достигается за счет двух условий. Первое — введение в реакцию флюоресцентных красителей. Второе — создание технических устройств, обеспечивающих регистрацию низкоинтенсивной флюоресценции в реальном времени.

Наиболее часто при проведении ПЦР в реальном времени используют зонды, содержащие на концах краситель и гаситель. Зонд, который вносят в стандартную смесь реактивов для ПЦР, комплементарен амплифицируемому однонитевому фрагменту ДНК. Во время проведения цикла амплификации полимеразы вытесняет зонд с амплифицируемого фрагмента ДНК и отсоединяет гаситель (тушитель) от красителя. Последний выходит в раствор и дает его свечение. Интенсивность свечения раствора прямо пропорциональна концентрации свободного красителя, а количество последнего пропорционально количеству циклов амплификации. На рис. 16 (см. цв. вклейку) представлена схема ПЦР с использованием TagMan зонда.

В качестве метки с красителем используют также модифицированные дезоксирибонуклеотиды, которые флюоресцируют после гибридизации с комплементарными участками ДНК, и другие более сложные молекулярные конструкции.

Для регистрации изменения низкоинтенсивной флюоресценции, наблюдаемой при ПЦР, разработаны специальные приборы (рис. 17, см. цв. вклейку), объединяющие возможности амплификатов и детекции флюоресцентного сигнала. Современные приборы для *Real-time PCR* обеспечивают возможность проведения исследования от 96 до 384 образцов одновременно с использованием до 6 флюорохромов.

Преимущества ПЦР в реальном времени:

- существенное повышение специфичности метода за счет наличия внутреннего зонда;
- возможность количественного определения;
- надежность из-за снижения риска контаминации (за счет проведения всех стадий ПЦР в одной пробирке и отсутствия стадии электрофореза);

- возможность использования мультиплексных систем, позволяющих детектировать несколько возбудителей в одном образце;
- возможность комбинирования с ОТ-ПЦР для количественной оценки мРНК;
- снижение времени проведения реакции.

Секвенирование

Методы расшифровки нуклеотидной последовательности нуклеиновых кислот в отечественной литературе принято называть методами секвенирования.

Ферментное секвенирование

Первым методом прямого ферментной секвенирования ДНК стал метод, предложенный Ф. Сэнгером и Д. Коулсоном в 1975 г. В дальнейшем этот метод был модифицирован и в 1977 г. предложен как метод «терминаторов», используемый по настоящее время.

Предложенный метод секвенирования во многом напоминает метод ПЦР с добавлением в реакционную смесь, помимо четырех типов dNTP, и 2', 3'-дидезоксинуклеозидтрифосфатов (ddATP, ddTTP, ddCTP или ddGTP). Последние включаются в растущую цепь ДНК, но не обеспечивают дальнейшее копирование из-за отсутствия 3'-ОН группы, то есть осуществляют терминацию транскрипции. По своей функции в ПЦР модифицированные таким образом нуклеотиды называют иногда терминаторами. Концентрации dNTP/ddNTP подбирают таким образом, чтобы получаемый набор копий ДНК различался длиной с шагом в нуклеотид. Для определения первичной структуры исследуемого фрагмента ДНК требуется проведение четырех реакции копирования, по одному типу терминаторов в каждой из реакций. Далее в пробирки добавляют формамид для расхождения цепей и проводят электрофорез. В классическом варианте проводили электрофорез четырех дорожек с последующей автордиографией (один из dNTP метился исходно радиоактивной меткой), которая и позволяла «прочитать» нуклеотидную последовательность секвенируемого сегмента ДНК.

Метод Сэнгера реализован к настоящему времени в ряде современных автоматических секвенаторов. Последние отличаются по типу проводимого электрофореза (на гелевых пластинах или в ка-

пиллярах) и по количеству детектируемых красителей: один, два или четыре. Капиллярные секвенаторы выпускают только в варианте, использующем детекцию четырех флюоресцентных красок. В качестве флюоресцентных красителей используют флюоресцеиновые (FAM, JOE) и родаминовые (TAMRA, ROX, R110, R6G) соединения, модификации последних — dTAMRA, dROX, dR110, dR6G, а так же «трехкомпонентные» красители класса BigDye™ (Applied Biosystems) и DYEnamic™ ET (Amersham-Pharmacia-Biotech), обладающие еще более высоким выходом флюоресценции.

Флюоресцентную метку включают либо в праймер, либо в терминатор транскрипции согласно следующим схемам: меченый праймер (четыре разных красителя) и немеченые терминаторы; меченый праймер (один краситель) и немеченые терминаторы; меченые терминаторы (каждый тип терминатора своим красителем) и немеченый праймер.

Использование одного красителя реализовано в секвенаторе *MicroGene Blaster* фирмы *Visible Genetics*. *MicroGene Blaster*, который позволяет одновременно проводить анализ четырех образцов на 16-ти дорожках. В секвенаторах *IR2 DNA Sequencer* фирмы *LI-COR* используют два красителя. В секвенаторах *ABI 373 (Applied Biosystems)* используется одновременная детекция четырех красителей (TAMRA, FAM, ROX, JOE), возбуждаемых излучением аргонового лазера.

В секвенаторе *ABI Prism 310 (Applied Biosystems)* впервые была реализована капиллярная технологии секвенирования. Современные капиллярные секвенаторы представляет собой мультикапиллярные аппараты (8-капиллярный *Beckman CEQ 2000 (Beckman Coulter)*, 16-капиллярный *ABI Prism 3100* или 96-капиллярный *ABI Prism 3700* и *MegaBACE 1000 (Amersham-Pharmacia-Biotech-Molecular Dynamics)*, которые позволяют внедрять методы молекулярной диагностики в повседневную клиническую практику.

На рис. 18–20 (см. цв. вклейку) представлены результаты секвенса фрагмента 15-го экзона гена *B-raf*, мажорного для ряда солидных опухолей, полученного на секвенаторе *ABI Prism 3700* больших А, В, С.

Пиросеквенирование. В последнее десятилетие получил активное развитие новый способ ферментативного секвенирования — пиросеквенирование. В основу метода положено определение пиропосфата, образующегося при синтезе ДНК в присутствии полимеразы, и новый подход для проведения ПЦР. В 1987 г. Р. Nyren разработал ме-

тод анализа ДНК-полимеразной активности ферментов на основе определения количества освобождающегося в реакции пирофосфата, а в 1988 г. Edward Human предложил и в 1990 г. получил патент на пирофосфатный метод секвенирования нуклеиновых кислот.

При присоединении дезоксирибонуклеозидтрифосфатов к матричной ДНК в присутствии ДНК-полимеразы происходит высвобождение пирофосфата (PPi). Пирофосфат в присутствии сульфурцилазы и аденозинфосфосульфата (APS) преобразуется в АТФ. АТФ в присутствии люциферазы и лицифирина запускает процесс окисления последнего до оксилициферина, что сопровождается биолуминесценцией — маленькой вспышкой света.

При пиросеквенировании получила оригинальное решение технология проведения ПЦР. Первоначально полногеномную ДНК фрагментируют на кусочки по 100–300 пар оснований и к денатурированным фрагментам пришивают одинаковые для всех праймеры-адаптеры. С помощью праймеров-адаптеров фиксируют фрагменты ДНК на твердые носители (мелкие «бусинки»). Концентрации однонуклеотидных фрагментов ДНК и «бусинок» подбирают таким образом, чтобы каждая «бусинка» содержала только один нуклеотидный фрагмент. Далее «бусинки» заключаются в эмульгированные капли реакционной смеси, содержащие все необходимые субстраты для ПЦР, — эмульсионная полимеразная цепная реакция (эПЦР). После проведения эПЦР «бусинки», несущие на своей поверхности миллионы копий первоначального фрагмента ДНК, помещают в микроскопические лунки, размещенные на поверхности специального слайда (плотность на поверхности слайда — до 480 лунок на мм²), в которых, собственно, и происходит описанное выше пиросеквенирование. Дно слайда находится в оптическом контакте со световодом, позволяющим регистрировать возникающий световой сигнал в каждой отдельной лунке и регистрировать тем самым присоединение нуклеотида. К главным преимуществам пиросеквенирования можно отнести высокую производительность и возможность анализа незначительных ДНК.

ГЛОССАРИЙ

Аберрация хромосомная (или хромосомная аномалия) — обобщенное название любого из типов хромосомных мутаций.

Аллель — одна из двух или более альтернативных форм гена, каждая из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов.

Амниоцентез — инвазивный метод пренатальной диагностики, процедура получения и анализа амниотической жидкости, проводимая на сроках беременности до 12 нед и в 16–18 нед.

Анеуплоидия — измененный набор хромосом, в котором одна или несколько хромосом из обычного набора или отсутствуют, или представлены дополнительными копиями.

Антикодон — последовательность из трех нуклеотидов в молекуле транспортной РНК, комплементарная кодирующему триплету в молекуле мРНК.

Антимонголоидный разрез глаз — опущены наружные углы глазных щелей.

Анэнцефалия — полное или почти полное отсутствие головного мозга.

Аплазия (агенезия) — полное врожденное отсутствие органа или части его.

Арахнодактилия — необычно длинные и тонкие пальцы.

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 для его проявления 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.

Болезни аутосомные — обусловлены дефектами генов, локализованных в аутосомах.

Болезни врожденные — присутствуют у ребенка с момента рождения, равнозначны с наследственными заболеваниями.

Болезни доминантные — развиваются при наличии одного мутантного гена в гетерозиготном состоянии.

Болезни лизосомные — группа наследственных болезней, характеризующихся унаследованной недостаточной продукцией лизосомных ферментов.

Болезни моногенные — обусловлены дефектом одного гена.

Болезни мультифакториальные — имеющие в своей основе как генетическую, так и средовую компоненту; генетическая компонента представляет собой сочетание разных аллелей нескольких локусов, определяющих наследственную предрасположенность к заболеванию при разных условиях внешней среды.

Болезни наследственные — имеющие в своей основе генетическую компоненту.

Болезни прионные — группа нейродегенеративных заболеваний человека и животных.

Болезни рецессивные — развиваются при наличии мутантного гена в гомозиготном состоянии.

Болезни семейные — заболевания, которые наблюдают у членов одной семьи.

Болезни, сцепленные с полом, — обусловлены дефектом генов, локализованных в X- или Y-хромосомах.

Болезни хромосомные — обусловлены числовыми и структурными нарушениями кариотипа.

Брахидактилия — укорочение пальцев.

Брахицефалия — увеличение поперечного размера головы при относительном уменьшении продольного размера.

Витилиго — очаговая депигментация кожи.

Гамета — зрелая половая клетка.

Гаплоид — клетка, содержащая одинарный (гаплоидный) набор хромосом.

Ген — участок молекулы ДНК, кодирующий либо последовательность аминокислот в белке, либо разные виды молекул РНК, участвующий в синтезе белка.

Генетика — наука о наследственности и изменчивости.

Генетический груз — наличие в популяции в виде летальных и других отрицательных мутаций, вызывающих при переходе в гомозиготное состояние гибель особей или снижение их жизнеспособности.

Генетическая карта — схема расположения структурных генов и регуляторных элементов в хромосоме.

Генетический код — соответствие между триплетами в ДНК (или РНК) и аминокислотами белков.

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 — введение генетического материала (ДНК или РНК) в клетку для восстановления нормальной функции.

Генокопии — понятие, когда один и тот же признак или группа признаков обусловлены разными генетическими нарушениями.

Геном — общее количество ДНК в гаплоидном наборе хромосом, т.е. вся ДНК.

Геномика — направление науки, изучающее геномы всех организмов.

Генотип — совокупность всех генов, проявляющихся фенотипически.

Генофонд — совокупность всех генов в данной популяции.

Ген-регулятор — ген, кодирующий регуляторный белок, активирующий или подавляющий транскрипцию других генов.

Ген-супрессор — ген, обуславливающий подавление проявления неаллельного мутантного гена, из-за чего фенотипические признаки данной особи не изменяются.

Ген-усилитель (энхансер) — короткий сегмент ДНК, который влияет на уровень проявления (экспрессии) определенных генов, увеличивая частоту инициации и транскрипции.

Гетерозигота — клетка (или организм), содержащая два различных аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

Гетерозиготность — наличие разных аллелей в диплоидной клетке.

Гетерохроматин — область хромосомы (иногда целая хромосома), имеющая плотную компактную структуру в интерфазе из-за отсутствия транскрипции.

Гетерохромия радужки — неодинаковое окрашивание различных участков радужки.

Гибрид — особь, возникшая в результате скрещивания генетически различных родительских форм.

Гипертрихоз — избыточный рост волос.

Гипоплазия врожденная — недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом относительной массы или размера органа.

Гипотелоризм — уменьшенное расстояние между внутренними краями глазниц.

Гирсутизм — избыточное оволосение у девочек по мужскому типу.

Голандрическое наследование — наследование, сцепленное с Y-хромосомой.

Гомозигота — клетка (или организм), содержащая два одинаковых аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

Гомологичные хромосомы — хромосомы, одинаковые по набору составляющих их генов.

Группа сцепления — все гены, локализованные в одной хромосоме.

Деляция — тип хромосомной мутации, при которой утрачивается участок хромосомы; тип генной мутации, при которой выпадает участок молекулы ДНК.

Денатурация — нарушение пространственной структуры молекулы в результате разрыва внутри- или межмолекулярных нековалентных связей.

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.

Евгеника — наука о совершенствовании человека.

Зигота — клетка, образуемая после слияния гамет, из которой развивается организм.

Изменчивость — вариабельность (разнообразие) признаков среди представителей данного вида.

Инбридинг — спаривание особей, состоящих в родстве.

Инверсия — тип хромосомной мутации, при которой последовательность генов на участке хромосом изменена на обратную; тип генной мутации, при которой на определенном участке ДНК последовательность оснований заменена на обратную.

Интерфаза — период жизненного цикла клетки между окончанием одного митоза и началом другого (подготовка клетки к делению).

Интрон — некодирующий участок гена, который транскрибируется, а затем удаляется из предшественника мРНК при ее редактировании сплайсинге.

Информационная РНК — несет информацию о первичной структуре белка.

Ихтиоз — «чешуйчатая» кожа, напоминающая рыбу чешую.

Кампомелия — искривление конечностей.

Кариотип — набор хромосом в клетках организмов, принадлежащих к одному виду; характеризуется определенными размерами, формой и числом хромосом.

Клон — группа генетически идентичных клеток, возникших неполовым путем от общего предка.

Клонирование ДНК — процесс создания генетически идентичных молекул ДНК.

Клонирование клеток — их разделение путем рассева в питательной среде и получение колоний, содержащих потомство от изолированной клетки.

Кодоминирование — участие обоих аллелей генов в определении признака у гетерозиготной особи.

Кодон — тройка расположенных подряд нуклеотидных остатков в ДНК или РНК, кодирующая определенную аминокислоту или являющаяся сигналом окончания трансляции.

Комплементарность (в генетике) — свойство азотистых оснований образовывать с помощью водородных связей парные комплексы аденин—тимин (или урацил) и гуанин—цитозин при взаимодействии цепей нуклеиновых кислот.

Конкордантность — идентичность какого-либо признака у близнецов.

Криптофтальм — недоразвитие или отсутствие глазного яблока, век и глазной щели.

Кроссинговер — процесс обмена участками гомологичных хромосом во время конъюгации при мейозе.

Леталь — мутация, вызывающая гибель клетки или особи.

Локус — место расположения генов в хромосоме.

Макросомия (гигантизм) — чрезмерно увеличенные размеры отдельных частей тела или очень высокий рост.

Макротия — увеличенные ушные раковины.

Макроцефалия — чрезмерно большая голова.

Маркер — аллель (или признак), наследование которого прослеживается в потомстве.

Мейоз — форма клеточного деления, приводящая к образованию половых клеток с гаплоидным набором хромосом.

Микрогения — малые размеры нижней челюсти.

Микрогнатия — малые размеры верхней челюсти.

Микротия — уменьшенные размеры ушных раковин.

Микроцефалия — малые размеры головного мозга и мозгового черепа.

Митоз — непрямоe деление клетки, в результате которого дочерние клетки приобретают генетическую информацию, идентичную материнской.

Митохондриальное наследование — наследование признаков передающихся через ДНК митохондрий.

Множественные аллели — три или большее число генов, которые могут находиться в одном локусе (занимать одно и то же место) в гомологичных хромосомах.

Модификации — ненаследственные формы изменчивости.

Мозаицизм — наличие у индивида клеток с двумя и более вариантами хромосомных наборов.

Моногибридное скрещивание — скрещивание форм, отличающихся друг от друга по одной паре альтернативных признаков.

Моносомия — отсутствие в кариотипе одной хромосомы.

Морганида — расстояние между двумя генами, частота кроссинговера между которыми составляет 1%.

Морфогенез — осуществление генетической программы развития организма.

Мутагенез — процесс возникновения мутаций.

Мутагены — физические, химические или биологические агенты, увеличивающие частоту возникновения мутаций.

Мутант — организм, несущий мутантный аллель.

Мутации индуцированные — мутации, возникающие из-за действия различных мутагенных факторов.

Мутации спонтанные — мутации, возникающие случайно, чаще являются следствием нарушения нормальных генетических процессов в клетках, таких, как репликация, репарация.

Мутация — внезапное изменение генетического материала, часто приводящее к изменению свойств организма.

Неполное доминирование — промежуточное проявление признака в гетерозиготном состоянии.

Норма реакции — диапазон изменчивости 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.

Нуклеотиды — азотистые основания в молекуле ДНК, соединенные с углеводным остатком.

Олигодактилия — отсутствие одного или более пальцев.

Онкогены — гены, чьи продукты обладают способностью трансформировать эукариотические клетки так, что они приобретают свойства опухолевых клеток.

Пенетрантность — частота проявления фенотипа (признака или болезни), детерминированного доминантным аллелем или рецессивным аллелем в гомозиготном состоянии.

Пероксисомы — круглые или овальные органеллы, находящиеся во всех клетках организма (кроме зрелых эритроцитов).

Плейотропность — влияние одного гена на развитие двух или более фенотипических признаков.

Полидактилия — увеличение количества пальцев на кистях и (или) стопах.

Полимерия — зависимость развития одного и того же признака или свойства организма от нескольких независимых, но однозначных по действию генов.

Полиморфизм — наличие нескольких четко различающихся фенотипов в пределах одной популяции.

Полиплоид — организм, имеющий три или более наборов хромосом.

Половые хромосомы — хромосомы, определяющие пол индивида.

Популяция — группа свободно скрещивающихся особей одного вида, населяющая в течение большого числа поколений определенную территорию внутри ареала вида и частично или полностью изолированных от других особей подобных совокупностей.

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.

Признак — какое-либо качество организма, фенотипическое проявление действия гена(ов) либо факторов внешней среды, либо их совместного действия.

Пробанд — лицо, с которого начинается составление родословной при генеалогическом анализе.

Прокариоты — организмы, у которых нет клеточного ядра.

Промотор — регуляторный участок гена (оперона), к которому присоединяется РНК-полимераза с тем, чтобы начать транскрипцию.

Птеригиум — крыловидные складки кожи.

Птоз — опущение века.

Регуляция экспрессии генов — контроль над клеточной структурой и функцией, а также основа дифференцировки клеток, морфогенеза и адаптации.

Рекомбинация гомологическая — обмен генетическим материалом между двумя гомологичными молекулами ДНК.

Ренатурация — восстановление исходной пространственной структуры молекул.

Репарация ДНК — исправление поврежденной молекулы ДНК, восстанавливающее ее первоначальную структуру.

Репликатор — участок ДНК, ответственный за инициацию репликации.

Репликация — процесс удвоения молекул нуклеиновых кислот.

Репрессия — подавление активности генов, чаще всего путем блокирования их транскрипции.

Репрессор — белок или антисмысловая РНК, подавляющий активность генов.

Рецессивность — неучастие аллеля в формировании признака у гетерозиготной клетки.

Родословная — схема, показывающая родство между членами одной семьи в ряду поколений.

Сайт — участок молекулы ДНК, белка и т.п.

Сверхдоминирование — более сильное проявление доминантного гена в гетерозиготном состоянии.

Секвенирование — установление последовательности звеньев в молекулах нуклеиновых кислот или белков (полипептидов).

Сибсы — братья и сестры.

Синдактилия — полное или частичное сращение соседних пальцев кисти или стопы.

Симптом — патологический признак.

Скрининг — поиск в рассевах клеток или фагов тех колоний, которые содержат рекомбинантные молекулы ДНК.

Соматические клетки — клетки тканей многоклеточных организмов, не относящиеся к половым.

Сплайсинг — процесс формирования зрелой мРНК или функционального белка путем удаления внутренних частей молекул — интронов РНК или интронов у белков.

Страбизм — косоглазие.

Супрессор — ген-подавитель.

Сцепление генов — совместная передача генов (признаков).

Теломеры — концевые участки хромосом.

Тельца Барра — половой хроматин.

Тератогенез — процесс формирования аномалий у плода.

Транскрипция — синтез РНК на ДНК-матрице; осуществляется РНК-полимеразой.

Транслокация — перенос части хромосомы, чаще на негомологичную хромосому.

Трансляция — процесс синтеза полипептида, определяемый матричной РНК.

Трисомия — вид полисомии, при котором имеются три гомологичные хромосомы.

Фенокопия — признак, развивающийся под действием средовых факторов, но лишь копирующий наследственно обусловленный признак.

Фенотип — внешнее проявление свойств организма, зависящих от его генотипа и факторов окружающей среды.

Хиазмы — места обмена между гомологичными хромосомами.

Химеры — лабораторные гибриды (рекомбинанты).

Хорион — ворсинчатая оболочка эмбриона.

Хроматиды — две дочерние нити удвоившейся хромосомы, соединенные центромерой.

Хроматин — комплекс ДНК, с особыми белковыми молекулами (гистонами).

Хромомеры — плотные, видимые в световой микроскоп образования, образующие из-за спирализации молекул ДНК.

Центромера — первичная перетяжка хромосомы.

Экзон — кодирующий участок гена.

Экзофтальм — смещение глазного яблока вперед, сопровождаемое расширением глазной щели.

Эксплантат — выделенный из организма материал какой-либо ткани.

Экспрессия гена — процесс реализации информации, закодированной в гене. Состоит из двух основных стадий — транскрипции и трансляции.

Эктопия хрусталика (подвывих хрусталика, вывих хрусталика) — смещение хрусталика из стекловидной ямки.

Эпигенетика — раздел науки, изучающий механизмы контроля активности генов во времени и пространстве в процессе развития организмов.

Эпикант — вертикальная кожная складка у внутреннего угла глазной щели.

Эпистаз — одна из форм взаимодействия генов, при которой аллели одного гена подавляют проявления аллелей других генов.

Эукариоты — организмы, клетки которых содержат ядра.

Эухроматин — декомпактизированный хроматин.

ЛИТЕРАТУРА

- Акифьев А.П.* Генетика и судьбы. — М.: Центрполиграф, 2001.
- Бадалян Л.О.* Лекции по клинической генетике. — М., 1974.
- Биология: учеб. пос. / под ред. В.Н. Ярыгина. — М.: ВЛАДОС, 2001.
- Бочков Н.П.* Клиническая генетика: учебник.—2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2001.
- Бочков Н.П.* Медицинская генетика. — М.: Мастерство, 2002.
- Вилли К., Детье В.* Биология (Биологические процессы и законы) / пер. с англ. — М.: Мир, 1974.
- Грин Н., Стаут У., Тейлор Т.П.* Биология: в 3 т. — М.: Мир, 1990
- Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешев Н.П., Барановская Л.И.* Хромосомы человека: Атлас.: АМН СССР. — М.: Медицина, 1982.
- Зяц Р.Г., Рачковская И.В.* Основы общей и медицинской генетики: учеб. пос. — М.: Высш. школа, 1998.
- Козлова С.И., Демикова Н.С., Семенова Е., Блинникова О.Е.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник. — 2-е изд., доп и перераб. — М.: Практика, 1996.
- Медицинская генетика: учебник/ Н.П. Бочков, А.Ю. Асанов, Н.А. Жученко и др./ под ред. Н.П. Бочкова. — М.: Мастерство, 2002.
- Мутовин Г.Р.* Основы клинической генетики. — М.: Высшая школа, 2001.
- Наследственные болезни: справочник / Под ред. Л.О. Бадаляна. — М.: Медицина, 1980.
- Сивоглазов В.И., Агафонов И.Б., Захарова Е.Т.* Общая биология: учебник. — М.: Дрофа, 2005.
- Хандогина Е.К., Рожкова З.Н., Хандогина А.В.* Основы медицинской генетики: учеб. пос. — М.: Форум.: Инфра-М, 2004.
- Харпер П.С.* Практическое медико-генетическое консультирование / пер. с англ. — М.: Медицина, 1984.
- Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С.* Генетика человека: учеб. — М.: ВЛАДОС, 2002.
- Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.* Радиобиология человека и животных: учеб. пос. — М.: Высшая школа, 2004.

Интернет-ресурсы:

- <http://www.wwf.ru>
<http://www.info.mos.ru>
<http://bio.1september.ru>
<http://www.darwin.museum.ru>
<http://murzzic.livejournal.com/22175.html>
<http://www.medicus.ru>
<http://www.organicconsumers.org>
<http://www.photoforum.ru>
<http://www.imageyandex.ru>
 и другие Интернет-ресурсы

Авторы рекомендуют учащимся использовать перечисленные источники при самостоятельной работе.