

Министерство образования Республики Беларусь  
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ЯНКИ КУПАЛЫ»

**Г.И. ИНДУШКО**

## **ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ**

Пособие по одноименному разделу дисциплины  
«Медико-биологические основы коррекционной педагогики  
и специальной психологии»  
для студентов специальности 1-030308-02  
«Олигофренопедагогика. Логопедия»

Гродно  
ГрГУ им. Я. Купалы  
2011

УДК 575(075)  
ББК 28.04  
И60

Рекомендовано Советом педагогического факультета  
ГрГУ им. Я. Купалы.

Рецензенты:

*Андреев В.П.*, кандидат медицинских наук,  
профессор кафедры медицинской биологии  
и общей генетики (ГрГМУ);

*Величко М.Г.*, доктор медицинских наук, профессор (ГТАУ).

**Индушко, Г.И.**

И60 Основы генетики : пособие / Г.И. Индушко. – Гродно : ГрГУ,  
2011. – 139 с.  
ISBN 978-985-515-439-7

Содержится материал по темам: методы исследований генетики человека, основы молекулярной генетики, цитологические основы наследственности, закономерности наследования признаков, изменчивость. Приводится описание наследственных генных и хромосомных болезней, методов их лечения и профилактики. Адресовано студентам специальности «Олигофренопедагогика. Логопедия».

УДК 575(075)  
ББК 28.04

ISBN 978-985-515-439-7

© Индушко Г.И., 2011  
© Учреждение образования  
«Гродненский государственный университет  
имени Янки Купалы», 2011

## ВВЕДЕНИЕ

Объектом изучения коррекционной педагогики и специальной психологии являются различные виды аномального развития: умственная отсталость, сенсорные нарушения, расстройства речи, поведения и эмоционально-волевой сферы, нарушения опорно-двигательного аппарата, психические расстройства и др.

Понимание причин и механизмов формирования различных патологий – обязательное условие адекватной оценки функциональных возможностей аномального организма. Поэтому изучение генетики необходимо для успешного освоения ряда дисциплин психолого-педагогического цикла: олигофренопедагогики, логопедии; для правильной организации эффективного коррекционно-воспитательного процесса, разработки мер профилактики отклонений в развитии.

Пособие написано в соответствии с программой дисциплины «Медико-биологические основы коррекционной педагогики и специальной психологии (раздел «Основы генетики»)» и содержит материал по всем темам: методы исследований генетики человека; основы молекулярной генетики; цитологические основы наследственности; закономерности наследования признаков; изменчивость; наследственные болезни; генные болезни; хромосомные болезни; диагностика, лечение и профилактика наследственных болезней.

По каждой теме предлагаются вопросы и задания для самоконтроля. Пособие содержит словарь основных терминов, в котором также дана краткая характеристика понятий по вопросам, не включенным в программу данного курса, но необходимым для понимания излагаемого материала по темам, касающимся наследственной патологии, диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней.

Пособие может быть использовано для самостоятельной работы студентов и для работы на практических занятиях.

## ГЛАВА 1

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Человек как вид обладает целым рядом особенностей, не позволяющих применять при изучении его наследственности гибридологический метод генетического анализа, благодаря которому были открыты основные закономерности наследственности и изменчивости живых организмов. У человека невозможно проводить направленные скрещивания в интересах исследования, у него низкая плодовитость, редкая смена поколений, в геноме большое число хромосом и др.

Но, несмотря на существующие сложности, к настоящему времени генетика человека изучена в большей мере, чем генетика многих других организмов. Причина – потребности медицины и разнообразные современные методы исследований.

Генетические исследования и диагностика отклонений в развитии человека основываются на комплексном применении таких методов генетики, как:

- цитогенетический;
- близнецовый;
- генеалогический;
- иммунологический;
- биохимический;
- молекулярно-генетический;
- популяционный;
- цитологический.

Объектами данных методов исследований являются: хромосомы, близнецы, семьи, факторы иммунитета, ферменты, ДНК, популяции, клетки тканей, соответственно.

#### **1.1. Клинико-генеалогический метод**

Одним из наиболее распространенных методов изучения наследственности человека является метод анализа родословных, т.е. *клинико-генеалогический*, который служит основой для проведения медико-генетического консультирования и заключается в прослеживании патологического признака или самой болезни в семье. Данный метод включает анализ наследования моногенных признаков.




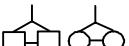
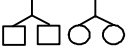












- С помощью генеалогического анализа можно установить:
- является ли признак наследственным;
  - характер наследования признака (доминантный или рецессивный, аутосомный, сцепленный с полом, зависимый от пола и т.д.);
  - генотипы членов родословной;
  - вероятность проявления признака у потомков.
- Генеалогический метод включает два этапа:
- 1) составление родословной и ее графическое изображение;
  - 2) генетический анализ полученных данных.

### 1.1.1. Правила составления родословной

Для анализа родословной должны быть собраны сведения не менее, чем о трех поколениях. Сбор сведений начинается с *пробанда*, т.е. лица, по отношению к которому составляется родословная. Дети одной родительской пары (братья, сестры) называются *сибсами*. Обычно родословная составляется по одному или нескольким признакам. Чем больше поколений прослежено в родословной, тем больше вероятность получения достоверных сведений. Сбор генетической информации производится путем опроса, анкетирования.

После сбора сведений составляют графическое изображение родословной, используя систему условных обозначений.

#### Обозначения:

	женщина		сибсы
	мужчина		монозиготные близнецы
	или пробанд		дизиготные близнецы
	пол неизвестен		бесплодный брак
	выкидыш		внебрачное потомство
	медицинский аборт		носители анализируемого признака
	мертворожденный		гетерозиготные носители рецессивного гена
	брак		
	кровнородственный брак		
	повторный брак		
	внебрачная связь		

Составляя графическое изображение родословной, соблюдают следующие правила:

- начинают родословную с пробанда; пробанд отмечается стрелкой, символы членов семьи, несущих исследуемый признак, выделяют при помощи штриховки или цвета;
- каждому поколению семьи отводится одна строка, на ней слева направо в ряд располагаются символы членов семьи в порядке рождения и соединяются с проведенной над ними горизонтальной линией;
- символы лиц, состоящих в браке, соединяются линией;
- римскими цифрами обозначают последовательные поколения, арабскими – потомков одного поколения.

### 1.1.2. Анализ родословной

1. Природа признака наследственная, если в родословной встречается один и тот же признак несколько раз. Для определения типа наследования признака анализируют следующие моменты:

- встречается ли изучаемый признак во всех поколениях;
- многие ли члены родословной обладают этим признаком;
- одинакова ли частота у лиц обоих полов;
- у лиц какого пола передается признак от больного отца и больной матери;
- есть ли в родословной семье, где у обоих больных родителей рождались больные дети;
- есть ли в родословной семье, где у обоих больных родителей рождались здоровые дети;
- какая часть потомства имеет наследуемый признак в семьях, где болен один из родителей.

2. Чтобы установить тип наследования признака, пользуются следующими критериями:

- а) для аутосомно-доминантного типа наследования:
  - заболевание проявляется в каждом поколении без пропусков (вертикальный тип);
  - каждый ребенок от родителя, больного аутосомно-доминантным заболеванием, имеет 50 %-й риск унаследовать это заболевание;
  - здоровые дети больных родителей имеют здоровых детей;
  - заболевания наследуются лицами мужского или женского пола одинаково часто и со сходной клинической картиной;

- б) для аутосомно-рецессивного наследования:
- родители ребенка, как правило, здоровы и являются гетерозиготными носителями патологического аллеля;
  - мальчики и девочки заболевают одинаково часто;
  - риск рождения ребенка с аутосомно-рецессивным заболеванием составляет 25 %;
  - «горизонтальное» распределение больных, т.е. пациенты чаще встречаются в пределах потомства одной родительской пары;
  - увеличение частоты больных в родственных браках, причем, чем реже аутосомно-рецессивные заболевания, тем чаще больные происходят из кровнородственных браков;
  - в браках двух больных родителей все дети больные;
- в) для Х-сцепленного рецессивного наследования:
- заболевание встречается, в основном, у лиц мужского пола;
  - признак передается от больного отца через его фенотипически здоровых внуков;
  - заболевание никогда не передается от отца к сыну;
  - в браке женщины-носительницы с больным мужчиной 50 % дочерей будут больны, 50 % дочерей будут носительницами, 50 % сыновей также будут больны, 50 % сыновей – здоровы;
- г) для Х-сцепленного доминантного наследования:
- болезнь у женщин встречается чаще, чем у мужчин;
  - больной мужчина передает мутантный аллель всем дочерям и не передает сыновьям;
  - больные женщины передают мутантный аллель 50 % детей независимо от пола;
- д) для Y-сцепленного (голандрического) наследования:
- признак передается от отца всем сыновьям.
3. Чтобы определить генотип членов родословной, подсчитывают потомков, несущих признак или не имеющих его в одном поколении, т.е. устанавливают расщепление по фенотипу; кроме того, анализируют фенотипы и генотипы родителей данного потомства.
4. Вероятность проявления признака у индивидуума устанавливают, зная тип наследования признака и генотипы родителей.

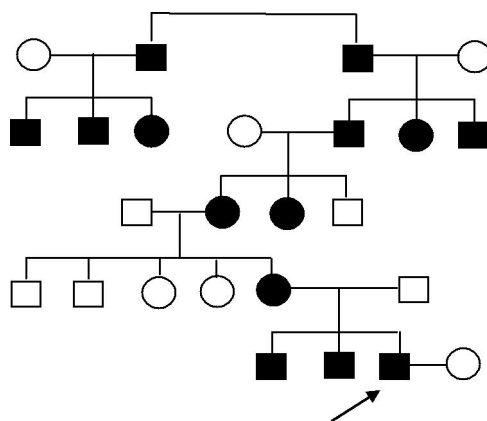
### ***Образец составления и анализа родословной***

№ 203. Пробанд страдает ночной слепотой. Его два брата также больны. По линии отца пробанда страдающих ночной слепотой не было. Мать пробанда больна. Две сестры и два брата матери

пробанда здоровы. Они имеют только здоровых детей. По материнской линии дальше известно, что бабушка больна, дедушка здоров, сестра бабушки больна, а брат здоров. Прадедущка (отец бабушки) страдал ночной слепотой, а прабабушка здорова, сестра и брат прадедущки были больны. Прапрадедущка болен, прапрабабушка здорова, брат прапрадедущки болен, он имеет больную дочь и двух больных сыновей. Жена пробанда, ее родители и родственники здоровы.

Постройте родословную и определите вероятность рождения больных детей в семье пробанда.

*Решение:* составляем родословную.



Анализ родословной показывает, что данная форма ночной слепоты наследуется как доминантный аутосомный признак (признак встречается во всех поколениях и присутствует у мужского и женского пола).

Следовательно, пробанд имеет генотип Аа (его отец здоров, у него генотип аа, а мать больна). Жена пробанда здорова. Ее генотип – аа. Зная генотипы супругов, определяем вероятность рождения больных детей в семье пробанда:

Р: ♀ аа      х      ♂ Аа  
 G      а              А      а  
 F<sub>1</sub>              АА      аа

Вероятность рождения больных детей – 50 %.



## **1.2. Цитогенетический метод**

Данный метод основан на микроскопическом исследовании хромосом в клетках человека. С помощью цитогенетического метода изучают кариотип человека в норме и патологии. Метод стали применять с 1956 года, а с 1969 года в нем используют разработанный Т.Касперсоном метод дифференциального окрашивания хромосом (см. 3.1), что позволяет точно идентифицировать хромосомы по характеру распределения в них окрашенных сегментов.

Материалом для цитогенетических исследований чаще всего служат лимфоциты периферической крови (можно использовать и клетки других тканей человека; например, костного мозга, эмбриональных тканей, опухолей и т.д.)

Хромосомы изучают в делящихся клетках. Фотографирование метафазных пластинок и последующая обработка фотографий с составлением кариограмм, в которых хромосомы выстроены парами и распределены по группам, позволяют установить общее количество хромосом, обнаружить изменения их количества и структуры.

Цитогенетическим методом можно изучить нормальную морфологию хромосом и хромосомного набора клетки в целом, определить генетический пол организма, изучить процессы мутагенеза на уровне кариотипа и хромосом. Кроме того, и это очень важно, с помощью цитогенетического метода можно диагностировать хромосомные болезни, причиной которых является нарушение структуры хромосом (хромосомные мутации) и изменение количества хромосом (геномные мутации). Поэтому цитогенетический метод применяют в медико-генетическом консультировании для целей пренатальной диагностики хромосомных болезней.

## **1.3. Близнецовый метод**

Известно, что основная роль в формировании фенотипа принадлежит генотипу организма, но проявление признаков и свойств во многом зависит от условий его развития и жизнедеятельности.

Для разграничения роли наследственности и среды в развитии различных признаков у человека, как нормальных, так и патологических, Ф.Гальтон в 1876 году предложил использовать метод анализа близнецов.

Метод позволяет выявить наследственный характер признака, предрасположенность к заболеваниям, определить пенетрантность аллеля, оценить эффективность действия на организм вне-

ших факторов (в том числе лекарственных препаратов), воспитания, обучения.

Различают моно- и дизиготных близнецов, у которых изучают наличие и степень выраженности интересующего признака.

Близнецовый метод включает:

- подбор близнецовых пар (моно- и дизиготных);
- определение зиготности близнецов;
- сопоставление групп моно- и дизиготных близнецов по изучаемому признаку.

При использовании близнецового метода проводится сопоставление:

- монозиготных (однородных) близнецов с дизиготными (двухродными);
- партнеров в монозиготных парах между собой;
- данных анализа близнецовой выборки с общей популяцией.

Монозиготные близнецы развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки. Они одного пола, имеют совершенно одинаковый генотип (100 % общих генов) и, если они отличаются фенотипически, значит это обусловлено воздействием факторов внешней среды.

Дизиготные близнецы развиваются в том случае, если одновременно две яйцеклетки оплодотворены двумя сперматозоидами. Близнецы будут иметь разный генотип (50 % общих генов), они могут быть одного или разного пола и их фенотипические различия обусловлены как генотипом, так и факторами внешней среды.

Предполагается, что многоплодие для дизиготных близнецов обусловлено генетически, вероятность их рождения повышается с возрастом матери, что связано с повышением уровня гонадотропина, учащающего полиовуляцию.

Генетическая обусловленность монозиготных близнецов не показана; факторы, вызывающие у человека деление зиготы на ранних стадиях развития, неясны. Общая частота рождения близнецов составляет примерно 1 %, из них третью часть составляют монозиготные близнецы. Число рождений монозиготных близнецов сходно в разных популяциях, а для дизиготных – эта цифра существенно различается.

Для диагностики зиготности близнецов в настоящее время применяют следующие методы:

- *полисимптомный* метод сравнения близнецов по ряду морфологических признаков (например, пигментации глаз, волос, кожи, форме носа, губ, ушей, тела, пальцевым узорам и т.д.);

– методы, основанные на *иммунологической идентичности* близнецов по эритроцитным антигенам (системы ABO, резусу, MN), по сывороточным белкам;

– *трансплантационный тест* с применением перекрестной пересадки кожи.

При сопоставлении моно- и дизиготных близнецов определяют *коэффициент парной конкордантности* ( $K$ ), указывающий на долю близнецовых пар, в которых исследуемый признак проявился у обоих партнеров (*конкордантность* – степень сходства; *дискордантность* – степень несходства):

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

где  $C$  – число конкордантных пар,  $D$  – число дискордантных пар.

Коэффициент  $K$  выражают в процентах или долях единицы. Высокое значение коэффициента  $K$  в парах монозиготных близнецов, а в парах дизиготных – низкое, свидетельствует о доминирующей роли наследственных факторов в определении признака. При близких значениях коэффициента  $K$  у моно- и дизиготных близнецов считают, что признак развивается, в основном, под действием внешней среды, а роль генетических различий незначительна. Достоверно различающиеся, но достаточно низкие показатели коэффициента парной конкордантности в обеих группах близнецов дают возможность судить о наследственной предрасположенности к формированию признака, развивающегося под действием факторов среды.

Для объективности суждения о роли среды и наследственности в развитии признака используют *коэффициент наследуемости* ( $H$ ), который вычисляют по формуле:

$$H = \frac{КМБ - КДБ}{100 - КДБ} \text{ (в процентах)},$$

где  $H$  – коэффициент наследуемости;  $КМБ$  – коэффициент парной конкордантности у монозиготных близнецов;  $КДБ$  – коэффициент парной конкордантности в группе дизиготных близнецов.

В зависимости от значения  $H$  судят о влиянии генетических и средовых факторов на развитие признака. При значениях  $H$  близких к 0, считают, что развитие признака обусловлено только факторами внешней среды. При значениях  $H$  от 1 до 0,7 – признак раз-

вивается под действием генетических факторов. Среднее значение  $H$  – от 0,4 до 0,7 свидетельствует о том, что признак развивается под действием факторов внешней среды при наличии генетической предрасположенности.

#### 1.4. Популяционно-статистический метод

Одним из важных направлений в современной генетике является *популяционная генетика*, которая исследует генетическую структуру популяций, т.е. закономерности распределения в них генов, генотипов, фенотипов; генофонд популяций; взаимодействие факторов, обуславливающих постоянство и изменение генетической структуры популяций.

Популяционно-статистический метод широко применяется в медицинской генетике для определения частоты нормальных и патологических генов, генотипов и фенотипов в популяциях разных местностей, городов и стран. Рассчитав частоту встречаемости рецессивного аллеля в генофонде данного поколения, можно предсказать частоту появления в ближайших поколениях людей с рецессивным признаком, а также гетерозиготных носителей рецессивного аллеля, т.е. прогнозировать частоту наследственных болезней, определяемых рецессивными аллелями.

Кроме того, популяционно-статистический метод используют для выяснения значения генетических факторов в антропогенезе, в частности, в расообразовании.

Таким образом, с помощью популяционно-статистического метода в медицинской генетике изучают:

- частоту генов в популяциях, включая частоту наследственных болезней;
- роль наследственности и среды в возникновении болезней с наследственной предрасположенностью;
- влияние наследственных и средовых факторов в создании фенотипического полиморфизма человека по нормальным признакам.

В основе популяционно-статистического метода лежит *закон Харди-Вайнберга* или *закон генетического равновесия*. Смысл этого закона заключается в том, что при определенных условиях соотношение аллелей генов и генотипов в генофонде популяции сохраняется неизменным в ряду поколений этой популяции, т.е. наследование как таковое не изменяет частоты генов в популяции. Если обозначить частоту аллеля  $A$  через  $p$ , частоту аллеля  $a$

через  $q$ , то при наличии по данному локусу только двух аллелей в популяции:

$$pA + qa = 1.$$

Соотношение генотипов в таком случае будет:

$$p^2AA + 2pqAa + q^2aa = 1.$$

Если в популяции для данного гена присутствует три аллеля с частотами  $p$ ,  $g$  и  $v$ , то частоты генотипов также соответствуют формуле биномиального распределения:

$$(p + q + v)^2 = p^2 + q^2 + v^2 + 2pq + 2pv + 2qv = 1,$$

и так далее при большем числе аллелей. Закон Харди-Вайнберга применим к бесконечно большим популяциям, в которых осуществляется панмиксия и на которые не действуют никакие внешние факторы, способные изменять частоты генов в популяции (мутации, отбор, дрейф генов, поток генов, изоляция и т.д.). Только при этих условиях популяция находится в равновесии, т.е. частоты аллелей и генотипов в ней постоянны.

Популяционно-статистический метод включает:

- правильный выбор популяции;
- сбор материала;
- статистический анализ полученных результатов.

## 1.5. Биохимические методы

Биохимические методы основаны на изучении активности ферментных систем. Они определяют активность самого фермента или количество конечных продуктов реакции, которую данный фермент катализирует, выявляя генные мутации, которые служат причиной болезней обмена веществ (например, фенилкетонурия, галактоземия, алкаптонурия и др.)

Современные биохимические методы (электрофорез, спектроскопия, хроматография и др.) позволяют определять любые метаболиты, специфичные для конкретной наследственной болезни. Биохимические показатели более точно отражают сущность болезни по сравнению с клиническими и поэтому важны в диагностике наследственных болезней.

Биохимические методы применяются и для диагностики гетерозиготного носительства патологических генов. Объектами био-

химического анализа могут служить плазма и сыворотка крови, форменные элементы крови, культуры клеток (фибробласты, лимфоциты), моча, пот.

### **1.6. Молекулярно-генетические методы**

В основе молекулярно-генетических, молекулярно-цитогенетических и молекулярно-биологических методов лежат современные методики работы с ДНК и РНК. Эти методы сводятся к выявлению изменений (мутаций) в определенных участках ДНК, гена или хромосомы, что выводит на качественно новый уровень диагностику наследственных болезней, в том числе *пренатальную диагностику*, в частности, *преимплантационную*, то есть в период, когда дробящаяся зигота еще не внедрилась в стенку матки. Возможна ДНК-диагностика вирусных и бактериальных инфекций, онкологических заболеваний, оценка риска болезней с наследственной предрасположенностью.

Это позволяет выявить болезнь в доклинической стадии, когда ее симптомы еще отсутствуют, что очень важно для профилактики болезни.

### **1.7. Методы генетики соматических клеток**

С помощью данных методов изучают наследственность и изменчивость соматических клеток, что дает возможность исследовать многие вопросы генетики человека в эксперименте.

Благодаря тому, что эти клетки содержат весь набор генетической информации, на них можно изучать генетические особенности целостного организма.

Для культивирования наиболее часто используют клетки соединительной ткани (фибробласты) и лимфоциты крови. Это также может быть материал биопсий и др. Благодаря быстрому размножению соматических клеток на питательных средах их можно получать в количествах, необходимых для исследований. Соматические клетки успешно клонируются, давая генетически идентичное потомство. Разные клетки могут, сливаясь, образовывать гибридные клоны. Соматические клетки легко подвергаются селекции на специальных питательных средах и сохраняются долго при глубоком замораживании.

В настоящее время в генетических исследованиях культуры соматических клеток применяют:

– *культивирование*, т.е. размножение клеток с целью получения их в достаточном количестве для биохимических, иммунологических, цитогенетических и других исследований;

– *клонирование*, т.е. получение потомков одной клетки, взятой из общей клеточной массы; все возникшие в этом случае клетки будут генетически идентичны;

– *селекцию соматических клеток* с помощью селективных сред, что позволяет отбирать мутантные клетки с определенными свойствами;

– *гибридизацию соматических клеток*, т.е. слияние совместно культивируемых клеток разных типов с образованием гибридных клеток со свойствами обоих родительских видов (для гибридизации могут использоваться клетки от разных людей, а также от человека и других животных: обезьяны, морской свинки, курицы, мыши, крысы и др.).

### **1.8. Иммуногенетический метод**

Иммуногенетический метод позволяет поставить или уточнить диагноз:

– при врожденных иммунодефицитных состояниях (синдром Блума, агаммаглобулинемия и др.);

– при подозрении на антигенную несовместимость матери и плода по различным системам групп крови.

С помощью иммуногенетического метода диагностируют зиготность близнецов, решают вопросы спорного отцовства, изучают генетические маркеры, ассоциирующиеся с болезнями с наследственной предрасположенностью.

### **1.9. Метод дерматоглифики**

Метод дерматоглифики представляет собой изучение папиллярных узоров пальцев (*дактилоскопия*), ладоней (*пальмоскопия*) и стоп (*плантоскопия*).

Индивидуальные особенности кожных узоров наследственно детерминированы. Предполагается аутосомный полигенный тип их наследования.

Дерматоглифические узоры обладают высокой степенью индивидуальности и остаются неизменными в течение всей жизни.

Дерматоглифический анализ используется для определения зиготности близнецов, гетерозиготного носительства ряда заболе-

ваний нервной системы наследственной природы (например, шизофрении), диагностики некоторых геномных и хромосомных мутаций (например, при болезни Дауна, Патау), для идентификации личности в криминалистике.

### ***Вопросы и задания для самоконтроля***

1. Каковы особенности человека, как объекта генетических исследований?
2. Перечислите методы исследования генетики человека.
3. В чем заключается сущность близнецового метода?
4. Что такое конкордантность и дискордантность?
5. Какие задачи решаются популяционно-статистическим методом?
6. Для каких целей используется клинико-генеалогический метод?
7. Каким методом можно определить наличие хромосомных мутаций?
8. Для чего используется: а) цитогенетический метод; б) биохимический метод; в) метод дерматоглифики; г) метод генетики соматических клеток; д) молекулярно-генетические методы?
9. Дети, больные фенилкетонурией, рождаются с частотой 1:10 000 новорожденных. Определите процент гетерозиготных носителей гена, контролирующего данное заболевание.
10. Одинаков ли состав белков: а) у двух монозиготных близнецов; б) у двух дизиготных близнецов (если мутации в их клетках отсутствовали)?
11. Конкордантность монозиготных близнецов по массе тела составляет 80 %, а дизиготных – 30 %. Каково соотношение наследственных и средовых факторов в формировании признака?
12. Какие из перечисленных признаков характеризуют ауто-сомно-доминантный тип наследования: а) заболевание одинаково часто встречается у женщин и у мужчин; б) заболевание передается от родителей детям в каждом поколении; в) у больного отца все дочери больны; г) сын никогда не наследует заболевание от отца; д) родители больного ребенка здоровы?
13. Какие типы наследственной патологии диагностируются с применением цитогенетического метода: а) наследственные болезни обмена веществ; б) мультифакториальные болезни; в) болезни, обусловленные изменением числа и структуры хромосом?



14. Муковисцидоз – наследственная болезнь, обусловленная рецессивным геном. Среди новорожденных муковисцидоз встречается, в среднем, у 4 на 10 000. Если в данной популяции сохраняется равновесие Харди-Вайнберга, то каковы частоты всех трех генотипов (AA, Aa, aa) у новорожденных?

15. Наиболее распространенную форму гемофилии вызывает сцепленный с полом рецессивный аллель, частота которого в популяции составляет 0,0001. Каковы теоретически ожидаемые частоты двух возможных генотипов у мужчин и трех – у женщин?

16. Аниридия наследуется как аутосомный доминантный признак и встречается с частотой 1:20 000. Определите частоту гена аниридии и генотипическую структуру популяции, в которой сохраняется равновесие Харди-Вайнберга.

17. Некоторые формы умственной отсталости при синдроме Лоренца – Муна – Барде – Бидля имеют пенетрантность 86 %. Определите генетическую структуру популяции, если в городе с миллионным населением зарегистрировано 200 больных с данным синдромом. Популяция подчиняется закону Харди-Вайнберга.

18. Болезнь Тей – Сакса, обусловленная аутосомным рецессивным геном, неизлечима. Люди, страдающие этим заболеванием, умирают в детстве. В одной из больших популяций частота рождения больных детей составляет 1:5 000. Изменится ли концентрация патологического гена и частота этого заболевания в следующем поколении данной популяции, если в ней сохраняется равновесие Харди-Вайнберга?

19. Молодожены нормально владеют правой рукой. В семье женщины было 2 сестры, нормально владеющие правой рукой, и три брата – левши. Мать женщины правша, отец – левша. У отца есть сестра и брат – левши и сестра и два брата – правши. Дед по линии отца – правша, бабушка – левша. У матери женщины есть два брата и сестра – все правши. Мать мужа – правша, отец – левша. Бабушки и дедушки со стороны матери мужа нормально владеют правой рукой. Определите вероятность рождения в этой семье детей, владеющих левой рукой.

20. Пробанд – здоровая женщина. Ее сестра также здорова, а два брата страдают дальтонизмом. Мать и отец пробанда здоровы. Четыре сестры матери пробанда здоровы, мужья их тоже здоровы. О двоюродных сибсах со стороны матери пробанда известно: в одной семье один больной брат, две сестры и брат здоровы; в двух других семьях по одному больному брату и по одной здоровой сес-

тре; в четвертой семье – одна здоровая сестра. Бабушка пробанда со стороны матери здорова, дедушка страдал дальтонизмом. Со стороны отца пробанда больных дальтонизмом не отмечено. Определите вероятность рождения у пробанда больных дальтонизмом детей при условии, если она выйдет замуж за здорового мужчину.

21. Пробанд болен врожденной катарактой. Он состоит в браке со здоровой женщиной и имеет больную дочь и здорового сына. Отец пробанда болен катарактой, а мать здорова. Мать пробанда имеет здоровую сестру и здоровых родителей. Дедушка по линии отца болен, а бабушка здорова. Пробанд имеет по линии отца здоровых тетю и дядю. Дядя женат на здоровой женщине. Их три сына (двоюродные братья пробанда по линии отца) здоровы. Какова вероятность появления в семье дочери пробанда больных внуков, если она выйдет замуж за гетерозиготного по катаракте этого типа мужчину?

22. Пробанд страдает дефектом ногтей и коленной чашечки, а его брат нормален. Этот синдром был у отца пробанда, а мать была здорова. Дедушка пробанда по линии отца был с синдромом, а бабушка – здорова. Отец пробанда имеет трех братьев и четырех сестер, из них два брата и две сестры с синдромом дефекта ногтей и коленной чашечки. Больной дядя по линии отца женат на здоровой женщине и имеет двух дочерей и сына. Все они здоровы. Определите вероятность детей с заболеванием в семье пробанда, если его супруга не будет страдать дефектом ногтей и коленной чашечки.

## ГЛАВА 2

### ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ

#### 2.1. Строение и функции нуклеиновых кислот

Хранение, передача и реализация наследственной информации в живых организмах обеспечивается нуклеиновыми кислотами.

Нуклеиновые кислоты были открыты И.Ф. Мишером в ядрах лейкоцитов в 1869 году. Д. Уотсон и Ф. Крик в 1953 году установили структуру молекулы ДНК.

Существует два типа нуклеиновых кислот:

- дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК);
- рибонуклеиновая кислота (РНК).

У большинства живых организмов генетическую функцию выполняет ДНК, но у некоторых форм жизни (вирусы) – РНК.

Нуклеиновые кислоты – биополимеры, мономерами которых являются *нуклеотиды*.

В состав нуклеотида входит:

- азотистое основание;
- пятиуглеродный сахар;
- остаток фосфорной кислоты.

Молекула ДНК содержит (в зависимости от вида организма) от нескольких тысяч до многих миллионов нуклеотидов.

##### 2.1.1. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)

Около 99 % всей ДНК эукариотической клетки содержится в хромосомах ядра, а 1 % – в митохондриях и пластидах.

ДНК представляет собой двойной неразветвленный линейный биополимер (исключение составляет одноцепочечная ДНК вирусов и кольцевая ДНК митохондрий и пластид). Особенностью структурной организации ДНК является то, что ее молекулы включают две полинуклеотидные цепи, связанные между собой определенным образом.

Цепи ДНК строятся из нуклеотидов 4 типов, содержащих в качестве сахара дезоксирибозу и различающихся по азотистому основанию:

- адениловый нуклеотид содержит *аденин* (А);
- гуаниловый – *гуанин* (Г);
- тимидиловый – *тимин* (Т);
- цитидиловый – *цитозин* (Ц).

Соединение нуклеотидов в цепи ДНК происходит путем взаимодействия фосфата одного нуклеотида с дезоксирибозой другого с помощью фосфодиэфирной связи. Остов цепи состоит из чередующихся молекул фосфата и сахара. К молекуле дезоксирибозы присоединено одно из азотистых оснований (А, Т, Г, Ц). Цепи ДНК соединены друг с другом *водородными связями* между их азотистыми основаниями по принципу *комплементарности*, дополняя друг друга. Аденин одной цепи соединяется двумя водородными связями с тиминем другой цепи, а гуанин – тремя водородными связями – с цитозином.

Согласно правилу Чаргаффа (1950 год), содержание адениловых нуклеотидов в молекуле ДНК всегда равно таковому тимидиловых, а гуаниловых – содержанию цитидиловых, независимо от того, из клеток какого организма выделена ДНК и каков количественный состав различных нуклеотидов в ее молекуле (А=Т; Г=Ц).

Последовательность нуклеотидов одной цепи противоположна таковой – в другой, т.е. цепи, составляющие молекулу ДНК – *антипараллельны*: 5<sup>1</sup> – конец одной цепи соединяется с 3<sup>1</sup> – концом другой и наоборот.

Молекула ДНК, состоящая из двух цепей, образует спираль, закрученную вокруг собственной оси (чаще всего вправо). Диаметр спирали составляет 2 нм; длина шага – 3,4 нм, в каждый виток входит 10 пар нуклеотидов.

Таким образом, в структурной организации молекулы ДНК можно выделить:

- первичную структуру – полинуклеотидная цепь;
- вторичную структуру – две комплементарные друг другу и антипараллельные полинуклеотидные цепи;
- третичную структуру – трехмерная спираль.

### 2.1.2. Рибонуклеиновая кислота (РНК)

Наследственная информация, записанная с помощью генетического кода, хранится в молекулах ДНК и размножается для того, чтобы обеспечить вновь образуемые клетки этой информацией, необходимой им для нормального развития и функционирования.

Но непосредственного участия в жизнеобеспечении клетки ДНК не принимает. Роль посредника, функцией которого является перевод наследственной информации, сохраняемой в ДНК, в белки, играют рибонуклеиновые кислоты – РНК.

В отличие от молекул ДНК, рибонуклеиновые кислоты представлены одной полинуклеотидной цепью, которая состоит из четырех разновидностей нуклеотидов, содержащих *сахар рибозу, фосфат*, и одно из четырех *азотистых оснований* – *аденин, гуанин, цитозин, урацил*.

РНК синтезируется на молекулах ДНК при помощи ферментов РНК-полимераз с соблюдением принципа комплементарности и антипараллельности, причем аденину ДНК в РНК комплементарен урацил. Все многообразие РНК, действующих в клетке, можно разделить на три основных вида:

- *информационная РНК (иРНК) или матричная РНК (мРНК)*;
- *транспортная РНК (тРНК)*;
- *рибосомальная РНК (рРНК)*.

Каждый вид РНК выполняет свою функцию, поэтому их молекулы различаются по размеру, строению, молекулярной массе. Но в любом случае молекула РНК меньше молекулы ДНК. Количество РНК в клетке непостоянно, так как она синтезируется по мере необходимости. В клетке РНК находится в ядре, цитоплазме, митохондриях и пластидах. Все виды РНК, за исключением РНК вирусов, неспособны к самоудвоению и самосборке.

Информационная РНК синтезируется в ядре на соответствующих участках ДНК. Процесс синтеза иРНК называют *транскрипцией*. Информационная РНК поступает в цитоплазму, где образует комплекс с рибосомами, т.е. иРНК является посредником между геном и рибосомой. В период активного синтеза образуется до 1000 молекул иРНК с одного гена. Молекулярная масса молекул иРНК составляет от 100 000 до 1 млн и длина их различна.

Транспортные РНК также синтезируются в ядре и затем переходят в цитоплазму. В результате комплементарного соединения оснований, находящихся в разных участках полинуклеотидной цепи тРНК, она приобретает структуру, напоминающую по форме лист клевера. Транспортная РНК имеет самые короткие молекулы (от 80 до 100 нуклеотидов) с кодовым триплетом на одном конце (*антикодон*) и акцепторным участком, присоединяющим аминокислоту – на другом (*кодон*). Функция тРНК – транспортировка аминокислот к рибосоме, где идет сборка белковой молекулы. Каждая молекула тРНК осуществляет доставку строго определенной аминокислоты. Установлено существование нескольких видов тРНК, способных соединяться с одним и тем же кодоном, поэтому в цитоплазме клеток встречаются не 61 (по количеству кодонов), а око-

ло 40 различных молекул тРНК. Этого количества достаточно, чтобы транспортировать 20 различных аминокислот к месту сборки белка.

Рибосомальная РНК составляет до 80 % всей РНК клетки. Она также синтезируется в ядре на ДНК и, войдя в состав субъединиц рибосом, выходит в цитоплазму. Ее молекулы состоят из 3 – 5 тысяч нуклеотидов.

## 2.2. Особенности генома эукариот

Геном прокариотической клетки организован в виде нуклеоида, т.е. комплекса единственной кольцевой молекулы ДНК с негистоновыми белками и характеризуется относительно небольшими размерами. Например, геном кишечной палочки (*E. coli*) представлен кольцевой молекулой ДНК длиной около 1 мм. Около 95 % ДНК прокариот активно транскрибируются в каждый данный момент времени. Гены прокариот состоят целиком из кодирующих последовательностей.

У эукариот объем наследственного материала значительно больше. У человека общая длина ДНК в диплоидном наборе клеток составляет около 174 см. Геном человека включает приблизительно 30 000 генов.

В отличие от прокариот, у эукариотических клеток одновременно транскрибируется от 1 % до 10 % ДНК. Состав транскрибируемых последовательностей и их количество зависят от типа клетки и стадии онтогенеза. Значительная часть нуклеотидных последовательностей у эукариот не транскрибируется вообще. Геном эукариот включает *избыточную ДНК*. Большой объем наследственного материала эукариот объясняется существованием в нем *уникальных, умеренных и высоко повторяющихся последовательностей*. Чередование уникальных и повторяющихся последовательностей специфично для каждого генома.

Уникальные последовательности ДНК – те, которые встречаются в геноме один раз. Это однокопийные структурные гены, расположенные в *эухроматине*.

Умеренно повторяющиеся последовательности – те, которые встречаются многократно (например, в геноме мыши встречаются с частотой  $10^3$  –  $10^5$  раз и образуют около 20 % генома). К ним относятся гены, контролирующие синтез рРНК, тРНК, белков – гистонов. Также повторы распределены по всему геному.

Высоко повторяющиеся последовательности – встречающиеся в геноме с очень большой частотой (например, в геноме мыши – с частотой  $10^6$  раз). Высоко повторяющиеся последовательности короткие; располагаются *тандемно* (друг за другом); в основном, в гетерохроматине, окружающем центромерные участки.

Избыточность генома эукариот объясняется также экзон-интронной организацией большинства эукариотических генов. В таких генах *экзоны* (кодирующие участки) прерываются *интронами* (не кодирующими участками). Количество интронных участков варьирует в разных генах. Например, установлено, что ген овальбумина кур включает 7 интронов, а ген проколлагена млекопитающих – 50. Интроны в процессе созревания иРНК удаляются из транскрибированной иРНК и не используются для кодирования аминокислотных последовательностей белков.

Функции молчащей ДНК, которая составляет значительную часть генома эукариот, реплицируется, но не транскрибируется, в настоящее время окончательно не выяснены. Существуют предположения об определенном значении такой ДНК в обеспечении структурной организации хроматина и об участии некоторых не-транскрибируемых нуклеотидных последовательностей в регуляции экспрессии генов.

Гены эукариот делятся на:

- *структурные*, которые кодируют белки-ферменты, гистоны, РНК;
- *функциональные*, представленные двумя типами:

а) гены-модуляторы, т.е. изменяющие действие структурных генов (ингибиторы, интенсификаторы, интеграторы, модификаторы);

б) гены, регулирующие работу структурных генов (регуляторы, операторы).

### 2.3. Генетическая роль нуклеиновых кислот

В наши дни общеизвестно, что дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) – носитель наследственной информации у всех прокариот и эукариот. Но в первой половине XX века исследователями решался вопрос о химической природе субстрата наследственности и изменчивости. Первоначально высказывались предположения в пользу белков.

В 1928 году Ф.Гриффит предположил генетическую роль нуклеиновых кислот, поставив опыт на пневмококках, в котором наблюдалось изменение некоторых наследственных свойств одного

бактериального штамма под влиянием материала, полученного из убитых нагреванием клеток другого штамма (трансформация).

Химическая природа вещества, трансформирующего наследственные свойства бактерий, была установлена только в 1944 году О. Эйвери, доказавшим принадлежность данного вещества к нуклеиновым кислотам (ДНК).

Херши и Чейз (1952 г.) получили прямые экспериментальные доказательства генетической роли ДНК в опытах по *трансдукции* у бактерий. Они наблюдали изменение наследственных свойств бактериальных клеток при переносе ДНК от одного штамма к другому с помощью бактериофага.

Кроме того, доказательствами участия ДНК в обеспечении наследственности и изменчивости являются:

- соответствие содержания ДНК плоидности клеток (в соматических клетках ее вдвое больше, чем в половых; в полиплоидных клетках оно соответствует количеству наборов хромосом);
- постоянство содержания ДНК во всех типах соматических клеток организма;
- явление генетической рекомбинации у бактерий при их конъюгации, в ходе которой осуществляется проникновение части ДНК из одной клетки в другую и изменение свойств последней;
- инфицирующая активность изолированной нуклеиновой кислоты вирусов.

## 2.4. Передача информации в клетках

Из концепции генетического кода вытекает представление о существовании системы передачи информации. Наследственная информация о структуре клеточных белков закодирована в нуклеотидной последовательности клеточной ДНК с помощью четырехбуквенного алфавита. В аминокислотных последовательностях белков эта информация «переписана» с помощью 20-буквенного алфавита. Генетический код, по словам Ф.Крика, устанавливает связь между двумя великими языками – языком нуклеиновых кислот и языком белков.

Концепция наследования информации лежит в основе того представления, которое Ф.Крик (1985 г.) назвал «*центральной догмой молекулярной биологии*».

Путь передачи генетической информации между биологическими макромолекулами, протекающей в любых клетках, может быть представлен следующей схемой:





Репликация, транскрипция, трансляция – это реакции *матричного синтеза*.

*Матричными называются реакции, где одно химическое соединение служит матрицей для построения другого.* Любой матричный процесс включает следующие стадии:

- *инициация* (начало роста цепи);
- *элонгация* (удлинение цепи);
- *терминация* (окончание роста цепи).

#### 2.4.1. Репликация ДНК

Генетическая программа организмов записана в нуклеотидной последовательности ДНК. Следовательно, для сохранения уникальных свойств организма необходимо точное воспроизведение этой последовательности в каждом последующем поколении (клеточном и организменном).

Одним из основных свойств материала наследственности является его способность к самокопированию – *репликации*. Это свойство обеспечивается особенностями химической организации молекул ДНК, состоящей из двух комплементарных цепей. В процессе репликации на каждой полинуклеотидной цепи материнской молекулы ДНК синтезируется комплементарная ей цепь. В итоге из одной двойной спирали ДНК образуются две идентичные двойные спирали. Такой способ удвоения молекул, при котором каждая дочерняя молекула содержит одну материнскую и одну вновь синтезированную цепь, называют *полуконсервативным*.

Единицей репликации является *репликон*, т.е. участок молекулы ДНК от точки начала одной репликации до точки начала другой. ДНК прокариотической клетки содержит один репликон, а эукариотической – много.

Механизм репликации ДНК у прокариот и эукариот сходен, различия касаются лишь ферментативной системы. Расплетаются цепи ДНК и к каждой из разделившихся цепей присоединяется ДНК-связывающий белок, препятствующий воссоединению цепей. Взаимодействие фермента с точкой начала репликации – это *инициация репликации*.

Области расхождения полинуклеотидных цепей в зонах репликации называют *репликативными вилками*. В каждой такой области при участии фермента ДНК-полимеразы синтезируются дочерние цепи двух новых молекул ДНК. В процессе синтеза репликативная вилка движется вдоль материнской спирали, захватывая все новые зоны. Синтез дочерних цепей ДНК идет на обеих цепях материнской молекулы ДНК. При этом одна из цепей реплицируется непрерывно в направлении от  $5'$  к  $3'$ , т.е. в направлении репликативной вилки, а другая – прерывисто (с образованием фрагментов Оказаки) в направлении, противоположном движению репликативной вилки, но также от  $5'$  к  $3'$ . Первая цепь получила название *лидирующей*, а вторая – *запаздывающей*. Фрагменты запаздывающей цепи соединяются с помощью фермента ДНК-лигазы. В результате последовательных присоединений нуклеотидов удлиняются цепи ДНК. Это – *элонгация*.

Терминация репликации – это прекращение синтеза ДНК.

У прокариот, ДНК которых имеет кольцевую структуру, инициация репликации начинается в одной точке кольца, а затем в двух направлениях движутся две репликативные вилки до встречи между собой. В точке встречи вилки двухцепочечные кольцевые ДНК разъединяются.

Конечным результатом процесса репликации является образование двух молекул ДНК, нуклеотидная последовательность которых идентична таковой в материнской двойной спирали ДНК. Рассмотренный выше механизм репликации отличается чрезвычайно высокой точностью воспроизведения структуры ДНК. При удвоении ДНК ошибки возникают с низкой частотой (в среднем с частотой  $1 \times 10^{-6}$  комплементарных пар оснований). Часть ошибок, которые в ДНК все-таки возникают, устраняются благодаря репарации, т.е. молекулярному восстановлению исходной нуклеотидной последовательности ДНК.

### 2.4.2. Транскрипция

Перенос информации от двухцепочечной молекулы ДНК к одноцепочечной РНК, т.е. синтез РНК на матрице ДНК, называется *транскрипцией*.

Транскрипция никогда не начинается и никогда не заканчивается в любом месте ДНК-матрицы. На матрице имеются специфические стартовые точки. Стартовой точкой считают нуклеотид ДНК,

которому соответствует первый нуклеотид, включаемый ферментом в РНК-транскрипт.

Молекулы РНК «считываются» с определенных участков хромосомной ДНК, называемых *транскрипционными единицами (транскриптонами)*.

Транскриптон включает:

- *промотор*;
- *транскрибируемую последовательность*;
- *терминатор*.

Промотор состоит из сайтов узнавания, связывания и инициации. Он обеспечивает правильное присоединение фермента РНК-полимеразы, который осуществляет транскрипцию, к ДНК.

Терминатор обеспечивает отсоединение РНК-полимеразы от молекулы ДНК, когда «считывание» гена завершено.

#### **2.4.2.1. Инициация транскрипции**

Для того чтобы фермент узнавал стартовую точку, должна сохраняться двуспиральная ДНК. Синтез иРНК начинается с обнаружения РНК-полимеразой промотора.

После присоединения к промотору РНК-полимераза раскручивает прилежащий виток спирали ДНК. Две цепи ДНК в этом месте расходятся, и на одной из них фермент осуществляет синтез РНК. Сборка рибонуклеотидов в цепь происходит с соблюдением их комплементарности нуклеотидам ДНК, а также антипараллельно по отношению к матричной цепи ДНК. В связи с тем, что РНК-полимераза способна собирать полирибонуклеотид лишь от 5<sup>1</sup>-конца к 3<sup>1</sup>-концу, матрицей для транскрипции может служить только одна из двух цепей ДНК, а именно та, которая обращена к ферменту своим 3<sup>1</sup>-концом. Антипараллельность соединения двух полинуклеотидных цепей в молекуле ДНК позволяет РНК-полимеразе правильно выбрать матрицу для синтеза РНК.

Инициация транскрипции заключается в распознавании РНК-полимеразой промотора, присоединении фермента к ДНК и сборке первых нескольких нуклеотидов РНК.

#### **2.4.2.2. Элонгация транскрипции**

Движущаяся вдоль цепи ДНК РНК-полимераза действует подобно застежке молнии, раскрывая двойную спираль, которая замыкается позади фермента по мере того, как соответствующие нук-

леотиды РНК спариваются по принципу комплементарности с нуклеотидами ДНК. РНК-полимераза удлиняет цепь РНК, присоединяя рибонуклеотиды к 3'-концу молекулы РНК.

#### **2.4.2.3. Терминация транскрипции**

Продвигаясь вдоль цепи ДНК, РНК-полимераза осуществляет постепенное точное переписывание информации до тех пор, пока она не встречает специфическую нуклеотидную последовательность, т.е. терминатор транскрипции. В этом участке РНК-полимераза отделяется как от молекулы ДНК, так и от вновь синтезированной РНК.

#### **2.4.2.4. Информационная РНК**

Информационная РНК (мРНК) у всех живых организмов выполняет одну функцию: переводит последовательность нуклеотидов в последовательность аминокислот, т.е. иРНК – это посредник между геном, содержащим информацию о первичной структуре белка и рибосомой, осуществляющей сборку белковой молекулы.

В составе всех иРНК можно выделить кодирующие участки, представляющие набор кодонов, которые шифруют последовательность аминокислот в пептиде. Как правило, эти участки начинаются стартовым кодоном АУГ (у бактерий иногда используется кодон ГУГ). На конце кодирующей последовательности располагается терминирующий кодон. Помимо кодирующих участков, в иРНК на обоих концах могут располагаться дополнительные последовательности.

В связи с тем, что прокариотические гены целиком состоят из нуклеотидных последовательностей, участвующих в кодировании информации, транскрибируемые с них РНК сразу после синтеза способны выполнять функцию матрицы для трансляции. А поскольку большинство генов эукариот прерывисты, т.е. имеют экзон-интронную структуру, первичные транскрипты, синтезированные РНК-полимеразой, прежде чем выйти из ядра и начать активно функционировать в цитоплазме, подвергаются *процессингу* (т.е. созреванию) и превращаются в зрелые иРНК.

Процессинг предполагает модифицирование первичного транскрипта и *сплайсинг*, т.е. удаление из него интронов с последующим соединением экзонных участков.

### 2.4.3. Генетический код и его характеристика

Первично все многообразие жизни обусловливается разнообразием белковых молекул, выполняющих в клетках различные биологические функции. Структура белков определяется набором и порядком расположения аминокислот в их полипептидных цепях. Именно эта последовательность аминокислот в белках и зашифрована в молекулах ДНК с помощью генетического кода.

*Генетический код – единая система записи наследственной информации в молекулах нуклеиновых кислот в виде последовательности нуклеотидов.*

В 1954 году Г.Гамов высказал предположение, что кодирование информации в молекулах ДНК должно осуществляться сочетанием нескольких нуклеотидов. Кодовый словарь в его современном виде составлен в 1965 году. Генетический код основан на использовании алфавита, состоящего из четырех букв – нуклеотидов, отличающихся азотистым основанием: А, Т (У), Г, Ц.

#### *Свойствами генетического кода являются:*

1. *Триплетность* – одной аминокислоте в полипептидной цепи соответствуют три расположенных рядом нуклеотида молекулы ДНК (иРНК) т.е. триплет или кодон. Всего возможных триплетов нуклеотидов – 64 ( $4^3$ ). Три триплета из них аминокислоты не кодируют, они являются *терминирующими кодонами*, т.е. стоп-сигналами, прекращающими синтез полипептидной цепи. В молекуле иРНК это: УАА, УАГ, УГА, а в ДНК – АТТ, АТЦ, АЦТ.

2. *Вырожденность (избыточность)* – одну аминокислоту могут кодировать несколько триплетов, поскольку белокобразующих аминокислот 20, а количество кодонов, кодирующих аминокислоты – 61.

3. *Неперекрываемость* – один нуклеотид входит в состав только одного триплета при заданной рамке считывания.

4. *Универсальность* – у всех живых организмов одинаковые триплеты кодируют одинаковые аминокислоты.

5. *Специфичность* – каждый триплет способен кодировать только одну определенную аминокислоту.

6. *Непрерывность* – код не имеет знаков препинания.

7. *Коллинеарность* – последовательность нуклеотидов в гене точно соответствует последовательности аминокислот в белке.

**Таблица генетического кода**

1 \ 2	U	C	A	G	3
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STP STP	Cys Cys STP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

#### 2.4.4. Трансляция

*Трансляция – это перенос информации от нуклеотидной последовательности иРНК к определенной аминокислотной последовательности соответствующего белка.*

В процессе трансляции наряду с иРНК участвуют также тРНК и рРНК.

Триплеты иРНК и соответствующие аминокислоты не вступают в непосредственное взаимодействие друг с другом, связь между ними осуществляется при участии тРНК, которые доставляют к месту синтеза белка, т.е. к рибосомам строго определенные аминокислоты.

Функциональное значение молекул тРНК заключается в обеспечении специфического узнавания данного кодона иРНК соответствующей аминокислотой. Транспортная РНК выступает в роли «опознавательного устройства», контролирующего точность процесса трансляции, т.е. тРНК – посредник между иРНК и аминокислотой. Инициации трансляции предшествует соединение тРНК с транспортируемой ею аминокислотой. Этот процесс осуществляет фермент *аминоацил-тРНК-синтаза* (для каждой аминокислоты свой фермент) с использованием энергии АТФ.

Рибосомальные РНК являются структурными компонентами рибосом. Они обеспечивают связывание рибосом с иРНК, а также обеспечивают взаимодействие рибосомы и тРНК.

В рибосомах имеется две бороздки. Одна из них удерживает полипептидную цепь, другая – иРНК. В рибосомах выделяют также два участка, связывающих тРНК. В *аминоацильном (А-участке)* размещается тРНК, несущая очередную (определенную) аминокислоту. В *пептидилном (П-участке)* располагается тРНК, которая нагружена растущей белковой цепью. Образование А- и П-участков обеспечивается обеими субчастицами рибосом.

Как любой матричный процесс, трансляция протекает в три фазы: инициация, элонгация, терминация.

#### **2.4.4.1. Инициация трансляции**

Инициация заключается в образовании иницирующего комплекса (транслирующей рибосомы), который представляет собой комплекс иРНК с рибосомой, где оба центра рибосомы (А- и П-участки) заняты тРНК с аминокислотами. Происходит это следующим образом. Объединяются две, находящиеся в цитоплазме порознь, субчастицы рибосомы на определенном участке иРНК и к ней присоединяется первая тРНК с аминокислотой. Малая субчастица рибосомы соединяется с иРНК таким образом, что *стартовый кодон АУГ*, с которого начинается трансляция любого белка, располагается в области, соответствующей П-участку. К этому стартовому кодону и присоединяется комплементарно тРНК, несущая метионин, поскольку триплет АУГ кодирует метионин. Затем происходит объединение большой и малой субчастицы рибосомы, и в ее А-участке к кодону иРНК присоединяется соответствующая тРНК с той аминокислотой, информация о которой содержится в соседнем с АУГ триплете иРНК.

#### **2.4.4.2. Элонгация трансляции**

Элонгация – это последовательное включение аминокислотных остатков в состав растущей белковой цепи. Эта фаза включает все реакции от момента образования первой пептидной связи до присоединения к белковой цепи последней аминокислоты.

После образования иницирующего комплекса обе молекулы тРНК с аминокислотами располагаются рядом и аминокислоты оказываются настолько близко друг к другу, что между ними воз-

никает пептидная связь. Затем одна аминокислота теряет связь со своей тРНК (из П-участка) и эта тРНК покидает рибосому вследствие перемещения рибосомы по иРНК на один триплет. Данный триплет приходит в контакт с А-участком, где к нему комплементарно присоединяется тРНК с очередной аминокислотой, той, которую этот триплет кодирует. При этом тРНК, нагруженная растущей полипептидной цепочкой перемещается из А-участка в П-участок. Такая последовательность событий повторяется до тех пор, пока в А-участок рибосомы не поступит терминирующий кодон.

Каждый акт элонгации, который сопровождается присоединением к синтезирующейся белковой цепи одной аминокислоты, состоит, таким образом, из следующих звеньев:

- узнавание кодона иРНК антикодоном тРНК с соответствующей аминокислотой (той, которую данный триплет иРНК кодирует) и связывание кодона иРНК свободного А-участка на рибосоме и антикодона тРНК, несущей нужную аминокислоту;
- образование пептидной связи между очередной аминокислотой и концом растущей белковой цепи в П-участке рибосомы;
- перемещение рибосомы на один триплет по иРНК; при этом свободная тРНК (без аминокислоты) покидает П-участок рибосомы и в него перемещается из А-участка тРНК с растущей белковой цепью, а в освободившийся А-участок попадает соответствующая тРНК с очередной аминокислотой.

#### ***2.4.4.3. Терминация трансляции***

Завершение синтеза полипептида связано с узнаванием специфическим рибосомным белком одного из терминирующих кодонов (УАА, УАГ, УГА), когда тот входит в зону А-участка рибосомы. Завершенная полипептидная цепь теряет связь с рибосомой, которая распадается на две субчастицы.

### **2.5. Биотехнология. Генная и клеточная инженерия**

*Биотехнология – это наука об использовании живых организмов и биологических процессов в производстве.*

Биотехнология возникла на стыке микробиологии, биохимии и биофизики, генетики и молекулярной генетики, цитологии и иммунологии. Возможности биотехнологии весьма значительны. Одно из направлений – это производство с помощью микроорганизмов и культивируемых эукариотических клеток биологически активных соеди-



нений (ферментов, гормонов, витаминов), лекарственных препаратов (антибиотиков, вакцин, высокоспецифических антител) и др.

В биотехнологии широко используются в настоящее время генная и клеточная инженерия.

*Генная инженерия – раздел молекулярной биологии, связанный с целенаправленным созданием новых комбинаций генетического материала, способного размножаться в клетке и синтезировать необходимый метаболит.* Используя методы генной инженерии, сегодня можно «заставить» гены человека или животного «работать» в клетках микроорганизма или другого объекта и синтезировать нужный человеку продукт. Генная инженерия используется в генотерапии.

Список биологически активных веществ, в которых заинтересована медицина и промышленное производство которых уже налажено или вполне реально в будущем, обширен: инсулин, гормоны роста, интерфероны, вакцина против гепатита В, факторы крови VIII и IX.

Методы генной инженерии были разработаны в 60–70-х годах XX века. Они включают следующие основные этапы:

- получение генетического материала (выделение природных генов или химический их синтез);
- включение этих генов в автономно реплицирующуюся генетическую структуру (вектор) и создание рекомбинантной ДНК;
- введение рекомбинантных молекул ДНК в клетку-реципиент и включение ее в хромосомный аппарат;
- отбор трансформированных клеток, в геном которых заключен переносимый ген.

*Клеточная инженерия – метод, позволяющий конструировать клетки нового типа.* Метод заключается в культивировании изолированных соматических клеток на искусственной питательной среде в регулируемых условиях, а также их гибридизацию.

Соматические клетки несут в себе весь объем генетической информации, что дает возможность исследовать на них генетические закономерности всего организма: например, изучать механизмы действия генов и их взаимодействия, что расширяет возможности точной диагностики наследственных болезней на биохимическом уровне. Клеточную инженерию используют для картирования хромосом человека. Соматические клетки человека получают из разных органов: кожи, костного мозга, крови, ткани эмбрионов; чаще всего используют клетки соединительной ткани (фибробласты) и лимфоциты крови.

***Вопросы и задания для самоконтроля***

1. Перечислите основные характеристики модели ДНК Уотсона-Крика.
2. Каковы основные отличия в строении, функциях, местоположении ДНК и РНК?
3. Назовите компоненты нуклеотида.
4. Какие азотистые основания входят в состав нуклеотидов:  
а) ДНК; б) РНК?
5. Какие нуклеотиды кодона (первый, второй, третий) выполняют основную «смысловую» функцию?
6. Назовите функции: а) ДНК; б) иРНК; в) тРНК; г) рРНК.
7. Как была доказана генетическая роль нуклеиновых кислот?
8. Объясните понятия «избыточность ДНК», «уникальные последовательности ДНК», «повторяющиеся последовательности ДНК».
9. На какие группы делят гены в зависимости от функций?
10. Охарактеризуйте матричные реакции и назовите их этапы.
11. Какие виды молекул в клетке образуются путем матричного синтеза?
12. Что такое транскриптон?
13. Какую роль играет в процессе транскрипции фермент РНК-полимераза?
14. В чем заключается сущность сплайсинга?
15. Перечислите основные свойства генетического кода и кратко их охарактеризуйте.
16. Сколько белков может кодировать один и тот же участок ДНК?
17. Всякое ли изменение последовательности нуклеотидов сказывается на структуре и функции белка? Ответ аргументируйте.
18. Перечислите этапы процесса трансляции.
19. Почему трансляция происходит в цитоплазме, а не в ядре, где находится необходимая для этого ДНК?
20. В чем заключается активирование аминокислот?
21. Напишите стартовые и терминирующие кодоны иРНК про- и эукариот.
22. Какой вид нуклеиновых кислот является матрицей для синтеза белка в процессе трансляции?
23. Дайте определение терминам «кодон» и «антикодон».
24. Что происходит в: а) аминоацильном; б) пептидильном участках рибосомы?

25. Сколько аминокислот содержит белок, если кодирующая часть соответствующего ему гена содержит 3000 нуклеотидов?

26. Участок нетранскрибируемой цепи ДНК имеет нуклеотидную последовательность ГТЦАТАЦАЦЦТГ. Определите участок молекулы иРНК, транскрибируемой с соответствующего участка молекулы ДНК.

27. Средний молекулярный вес аминокислоты около 110, а нуклеотида – 300. Что тяжелее, белок или контролирующий его ген?

28. Участок цепи ДНК, служащий матрицей для образования иРНК, включает следующие нуклеотиды: ГТЦЦАААЦЦА. Какие свободные нуклеотиды будут использованы для построения иРНК на этом участке молекулы ДНК?

29. Сколько содержится адениловых, тимидиловых и гуаниловых нуклеотидов во фрагменте молекулы ДНК, если в нем обнаружено 800 цитидиловых нуклеотидов, составляющих 20 % от общего количества нуклеотидов в этом фрагменте ДНК?

30. Молекула иРНК включает 336 нуклеотидов, учитывая иницирующий и терминирующий кодоны. Определите число аминокислот, считываемых с данной иРНК.

31. Молекула вновь синтезированного белка содержит 120 аминокислотных остатков. Известно, что участок транскрибируемой цепи ДНК содержит два интрона по 10 и 14 нуклеотидов, соответственно. Перед трансляцией в иРНК произошла мутация – делеция 6 нуклеотидов. Сколько всего нуклеотидов содержит указанный участок цепи молекулы ДНК?

32. Молекула белка состоит из 200 аминокислотных остатков. Какую длину имеет определяющий его ген, если виток спирали ДНК составляет 3,4 нм, а каждый виток содержит 10 пар нуклеотидов?

33. Исследования показали, что 34 % от общего числа нуклеотидов иРНК приходится на гуанин, 18 % – на урацил, 28 % – на цитозин, 20 % – на аденин. Определите процентный состав азотистых оснований двухцепочечной ДНК, с которой синтезирована указанная иРНК.

34. Как изменится структура белка, если из кодирующего его участка ДНК – ААТАЦАТТТАААГТЦ удалить пятый слева нуклеотид?

35. У двух различных полипептидов оказались совпадающими начальный и концевой участки. Оба полипептида начинаются с аминокислоты метионин, а заканчиваются аминокислотой аргинин. Всегда ли совпадают первый и последний триплеты у структурных генов, в которых закодированы эти полипептиды?

## ГЛАВА 3

### ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

#### 3.1. Строение и функции хромосом

Первое упоминание о хромосомах принадлежит Г.Флеммингу (1880 год).

У.Сэттон и Р.Пеннет в 1908 году обнаружили отклонения от свободного комбинирования признаков (третий закон Г.Менделя) и предположили, что носителями генетической информации являются хромосомы.

Т.Морган в 1911 году на основании изучения сцепленного с полом и сцепленного наследования сформулировал *хромосомную теорию наследственности*, согласно которой основным материальным носителем наследственной информации являются хромосомы с локализованными в них в определенной линейной последовательности генами.

Хромосомами были названы тельца, интенсивно окрашивающиеся и поэтому хорошо видимые во время деления клеток. Термин «хромосома» предложил В.Вальдейер в 1888 году. В период между делением клеток, т.е. в интерфазе, хромосомы не видны. Интерфазной формой существования хромосом является хроматин, который представляет собой комплекс ДНК и белков (дезоксирибонуклеопротеид). В интерфазном ядре хроматин выглядит как сеть тонких нитей, глыбок, гранул. Хромосомы формируются из хроматина в профазе клеточного деления: хроматиновые нити спирализуются, уплотняются. Строение хромосом обычно изучают в метафазе, когда хроматин максимально спирализован. В химическом составе хромосом и хроматина нет никаких различий.

Главная функция хромосом – хранение и передача наследственной информации, носителем которой является ДНК.

Метафазные хромосомы состоят из двух сестринских хроматид, соединенных в области первичной перетяжки (центромеры). Центромера делит тело хромосомы на два плеча. В зависимости от расположения центромеры хромосомы бывают:

- *метацентрические*: центромера расположена посередине и плечи равны;
- *субметацентрические*: центромера смещена от середины и плечи неравны;

– *acrocentric*: центромера смещена к одному концу хромосомы и одно плечо очень короткое.

Концевые участки хромосом называются *теломерами*. Теломеры препятствуют соединению хромосом друг с другом и обеспечивают их индивидуальность.

Некоторые хромосомы имеют вторичную перетяжку, которая отделяет от тела хромосомы небольшой участок – спутник.

Вторичную перетяжку называют *ядрышковым организатором* (контролирует синтез ядрышка).

Совокупность признаков хромосомного набора, т.е. число, размер, форма хромосом, характерных для определенного вида, называется кариотипом.

Кариотип, представленный в виде диаграммы, это *идиограмма*. В идиограмме хромосомы располагаются в порядке убывания величины. Половые хромосомы выделяют особо.

В соматических клетках присутствует *диплоидный* ( $2n$ ) набор хромосом, а в половых клетках – *гаплоидный* ( $n$ ). Все хромосомы подразделяются на аутосомы и половые хромосомы.

*Половые хромосомы* – это пара хромосом, различная у мужского и женского пола. Половые хромосомы определяют формирование признаков, характерных для мужского или женского организма. В соматической клетке две половые хромосомы, а в половой – одна.

*Аутосомы* – это хромосомы, одинаковые у мужского и женского полов. В соматической клетке человека 44 аутосомы, а в половой – 22. Все аутосомы парные или гомологичные. Гомологичные хромосомы одинаковы не только в морфологическом (форма, размеры), но и в функциональном отношении. Эти хромосомы имеют разное происхождение: одна – материнская, другая – отцовская.

Хромосомы одной пары отличаются от хромосом других пар размерами, формой, расположением центромеры.

Каждый вид растений и животных имеет определенное и постоянное число хромосом (например, у человека 46; дрозофилы – 8; шимпанзе – 48 и т.д.).

В 1960 году в г. Денвере (США) была предложена первая классификация хромосом человека в зависимости от их морфологических характеристик: величины, формы, положения центромеры, наличия вторичных перетяжек и спутников. Важным параметром является центромерный индекс, который отражает отношение (в %) длины короткого плеча к длине всей хромосомы.

Все пары хромосом (23) были пронумерованы арабскими цифрами, разделены на семь групп в порядке убывания общей длины и обозначены буквами английского алфавита от А до G.

Группа А (1–3 пары) – наиболее крупные метацентрические и субметацентрические хромосомы, ЦИ 38–40.

Группа В (4 и 5 пары) – большие субметацентрические хромосомы, ЦИ 24–30.

Группа С (6–12 пары) – хромосомы среднего размера субметацентрические, ЦИ 27–35. К данной группе относят и X-хромосому.

Группа D (13–15 пары) – хромосомы средней величины, акроцентрические, ЦИ около 15.

Группа E (16–18 пары) – относительно короткие, метацентрические или субметацентрические, ЦИ 26–40.

Группа F (19–20 пары) – короткие субметацентрические, ЦИ 36–46.

Группа G (21–22 пары) – маленькие акроцентрические, ЦИ 13–33. К этой группе относят еще Y-хромосому.

Идентификация каждой хромосомы человека стала возможной в начале 70-х годов XX века, когда были разработаны методы дифференциального окрашивания хромосом, при котором в каждой хромосоме выявляется характерный только для нее порядок чередования поперечных светлых и темных сегментов. В основе такой структурно-функциональной линейной дифференцированности хромосом лежит неоднородность ДНК в разных участках по длине хромосом. В результате в интерфазе и профазе отдельные участки хромосом вследствие различной степени спирализации и конденсации их при окрашивании специальными красителями выглядят неодинаково. Одни участки хромосом окрашиваются меньше (*эухроматин*), другие сравнительно интенсивно (*гетерохроматин*). Эухроматин представляет собой деспирализованные генетически активные участки хромосом, содержащие транскрибируемую ДНК (уникальные последовательности – однокопийные гены). Гетерохроматин – это участки хромосом, которые во время интерфазы и профазы постоянно находятся в компактизованном (спирализованном) состоянии. Они содержат многократно повторяющиеся последовательности. Гетерохроматин почти не содержит генов и генетически инертен.

Это позволило в 1971 году создать Парижскую классификацию хромосом человека. Нумерация хромосом сохранилась, и каждая хромосома стала рассматриваться как непрерывная совокупность сегментов.

Короткое плечо хромосомы обозначают латинской буквой *p*, а длинное – *q*. Каждое плечо хромосомы разделяют на районы, нумеруемые по порядку от центромеры к теломере. Районы, в свою очередь разделяют на сегменты или участки, четко отличающиеся от соседних по интенсивности окраски. Сегменты внутри районов (полосы) нумеруются по порядку от центромеры. Например, запись *6p15* означает: короткое плечо хромосомы 6, район 1, сегмент 5.

### 3.2. Клеточный цикл

*Клеточный цикл – это период жизнедеятельности клетки от конца одного до конца следующего деления, т.е. это период существования клетки от момента ее образования путем деления материнской клетки до собственного деления или смерти.*

Обязательным компонентом клеточного цикла является митотический цикл, который представляет собой совокупность последовательных и взаимосвязанных процессов в период подготовки клетки к делению и в период деления.

У одноклеточных организмов (протисты) клеточный цикл совпадает с жизнью особи. У непрерывно размножающихся тканевых клеток клеточный цикл совпадает с митотическим циклом. У многоклеточных организмов не все клетки делятся (причина – высокая специализация). Например, не делятся нервные и мышечные клетки. Эти клетки живут столько, сколько и организм, не завершая клеточный цикл ( $G_1$ ). Животные клетки имеют разную продолжительность жизни. Клетки печени и эндокринных желез не размножаются в обычных условиях, но при повреждении органа их способность к делению восстанавливается.

Клеточный цикл состоит из интерфазы и деления.

*Интерфаза – это период жизнедеятельности клетки между делениями.*

Интерфаза имеет три стадии:

$G_1$  (пресинтетическая или постмитотическая): клетка растет, в ней осуществляется синтез РНК, белков.

S (синтетическая): удваивается ДНК путем репликации.

$G_2$  (постсинтетическая или премитотическая): клетка готовится к делению, в ней синтезируются белки (в частности, тубулин), иРНК, АТФ.

Интерфаза по продолжительности составляет большую часть клеточного цикла.

### 3.3. Митоз и его биологическое значение

Митоз является основным способом деления клеток. Главная характеристика митоза (как и мейоза) – упорядоченная редукция генетического материала (удвоенного в синтетической фазе) за счет механизма его равномерного распределения между клетками. При митозе из одной материнской клетки образуются две дочерние, идентичные материнской и друг другу.

Митоз открыл И.Д.Чистяков в 1874 году в спорах плаунов. Механизм митоза изучали Страсбургер (растения; 1876 – 1879 гг.) и Флемминг (животные, 1882 г.). Митоз – процесс непрерывный, его условно делят на четыре фазы: профаза, метафаза, анафаза, телофаза.

В *профазе* хроматин спирализуется и возникают хромосомы, каждая из которых состоит из двух хроматид, соединенных в области первичной перетяжки (центромеры). Разрушается ядрышко, распадается ядерная оболочка. Центриоли клеточного центра расходятся к полюсам клетки. Из микротрубочек образуются нити веретена деления.

В *метафазе* спирализация хромосом достигает максимума, они сильно укорачиваются и выстраиваются в плоскости экватора, образуя метафазную пластинку. Завершается образование веретена деления: центромеры хромосом располагаются на одинаковом расстоянии от обоих полюсов веретена; нити веретена деления связываются с центромерами хромосом. К каждой хромосоме присоединяются две нити, идущие от двух полюсов.

В *анафазе* связь между хроматидами нарушается и сестринские хромосомы (бывшие сестринские хроматиды) расходятся к полюсам клетки. У каждого полюса оказывается столько хромосом, сколько их было в исходной клетке, но каждая хромосома – однохроматидная.

В *телофазе* формируются ядра дочерних клеток: хромосомы деспирализуются, строятся ядерные оболочки, в ядре появляются ядрышки. Митоз заканчивается цитокинезом, т.е. делением цитоплазмы материнской клетки.

В конечном итоге из исходной материнской клетки, имеющей  $2n$  хромосом, состоящих из 2 хроматид и  $4с$ ДНК ( $2n2xp4c$ ) образуются две дочерние клетки, каждая из которых имеет  $2n$  хромосом, 1 хроматиду в хромосоме и  $2с$ ДНК ( $2n1xp2c$ ).

Основное значение митоза заключается в точном распределении генетической информации между дочерними клетками и в поддержании постоянства числа хромосом.



### 3.4. Мейоз и его биологическое значение

Мейоз – способ деления, возникновение которого связано с появлением полового размножения. Мейозом делятся особые соматические клетки половых желез, в результате образуются половые клетки (созревание гамет). Поэтому мейоз называют еще делением созревания.

Мейоз состоит из двух последовательных делений: первого, *редукционного (уменьшительного)*, деления и второго, *эквационного (уравнительного)*, деления. В каждом из них различают 4 стадии: профазу, метафазу, анафазу, телофазу. Кратковременный период между редукционным и эквационным делениями мейоза называют *интеркинезом*. В этот период не происходит репликация ДНК и удвоение хромосом.

При мейозе, вследствие того, что после однократного удвоения ДНК клетка делится дважды, из клеток с диплоидным набором хромосом ( $2n$ ) образуются гаметы с гаплоидным набором хромосом ( $n$ ).

Мейоз и последующее оплодотворение обеспечивают сохранение у нового поколения организмов диплоидного кариотипа.

Мейозу предшествует интерфаза, во время которой происходит репликация ДНК и в мейоз I вступает клетка с диплоидным набором хромосом, каждая из которых двуххроматидна.

*Профаза I* мейоза отличается значительной продолжительностью и рядом сложных, характерных только для мейоза процессов. В ней различают 5 стадий: пролептотену, лептотену, зиготену, пахитену и диакинез. В профазе I гомологичные хромосомы соединяются попарно (конъюгируют), образуя *биваленты*. Число бивалентов соответствует гаплоидному набору хромосом ( $n$ ). Конъюгирующие хромосомы могут обмениваться участками хроматид, т.е. происходит *кроссинговер*. Этот процесс обеспечивает перекомбинацию отцовских и материнских аллелей генов в каждой хромосоме. В разных предшественниках гамет кроссинговер происходит в различных участках хромосом, в результате чего образуется большое разнообразие сочетаний родительских аллелей в хромосомах. Далее завершается спирализация и укорочение хромосом. В конце профазы I разрушаются ядрышки и ядерная оболочка. Образуются нити веретена деления. Проконъюгировавшие хромосомы движутся к экватору клетки.

В *метафазе I* мейоза биваленты, состоящие из одной отцовской и одной материнской хромосомы, выстраиваются в плоскости экватора. К каждой из хромосом бивалента в области центромеры

присоединяется нить веретена деления (к одной хромосоме от одного полюса, ко второй – от другого).

В *анафазе 1* к полюсам клетки расходятся двуххроматидные хромосомы; одна из каждой пары к одному полюсу, вторая – к другому. При этом число хромосом у полюсов становится вдвое меньше, чем в материнской клетке. В связи с тем, что ориентация бивалентов по отношению к полюсам веретена деления в метафазе 1 оказывается случайной, в анафазе 1 мейоза в каждом отдельном случае к разным полюсам направляется гаплоидный набор хромосом, содержащий оригинальную комбинацию родительских групп сцепления. Разнообразие гамет, обусловленное независимым поведением бивалентов, тем больше, чем больше групп сцепления в геноме вида. Оно выражается формулой  $2^n$ , где  $n$  – число хромосом в гаплоидном наборе. Например, у человека  $n = 23$ , и разнообразие гамет, обусловленное этим механизмом, соответствует  $2^{23}$  или 8 388 608.

*Телофаза 1* мейоза не отличается от таковой митоза (но хромосомы не деспирализуются).

В результате мейоза 1 образуются две дочерние клетки, содержащие гаплоидный набор двуххроматидных хромосом.

Далее следует интеркинез и мейоз 2, который протекает по типу обычного митоза.

При мейозе в результате двух последовательных делений из одной исходной материнской клетки, имеющей  $2n$  хромосом, состоящих из двух хроматид и  $4c$  ДНК ( $2n2x4c$ ), образуются четыре клетки, каждая из которых имеет  $1n$  хромосом, 1 хроматиду в хромосоме и  $1c$  ДНК ( $1n1x1c$ ).

Значение мейоза:

1) редукция числа хромосом, возникающая вследствие того, что после однократного удвоения ДНК клетка делится дважды. Поэтому мейоз и последующее оплодотворение обеспечивают постоянство кариотипа в ряду поколений организмов;

2) рекомбинация генетического материала, обусловленная кроссинговером и случайным расхождением гомологичных хромосом;

3) случайная встреча разных гамет при оплодотворении приводит к тому, что среди особей вида практически невозможно появление двух генотипически одинаковых организмов.

Из сравнительного анализа митоза и мейоза следует, что существуют принципиальные различия поведения хромосом. Так:

– в профазе мейоза 1 гомологичные хромосомы конъюгируют и обмениваются идентичными участками (кроссинговер); в профазе митоза данные процессы отсутствуют;

– в метафазе 1 мейоза в плоскости экватора выстраиваются биваленты (одна из гомологичных хромосом над плоскостью экватора, другая – под плоскостью); в метафазе митоза хромосомы образуют метафазную пластинку в плоскости экватора;

– в анафазе 1 мейоза к полюсам клетки расходятся гомологичные хромосомы, состоящие из двух сестринских хроматид, и происходит уменьшение числа хромосом у полюсов вдвое; в анафазе митоза к полюсам клетки расходятся сестринские хромосомы (однохроматидные), число хромосом у каждого полюса остается прежним.

### ***Вопросы и задания для самоконтроля***

1. Как называется период жизнедеятельности клетки от конца одного до конца следующего деления?
2. Назовите химический состав хромосом.
3. В какой период клеточного цикла изучают строение хромосом?
4. Назовите набор генетического материала: а) в постсинтетическом периоде интерфазы; б) в метафазе митоза; в) в метафазе эквационного деления мейоза; г) в яйцеклетке; д) в сперматозоиде.
5. В какие периоды интерфазы клетка имеет диплоидный набор хромосом и удвоенное количество ДНК?
6. Охарактеризуйте хромосомы: а) метацентрические; б) субметацентрические; в) акроцентрические.
7. Каким образом происходит переход от интерфазного хроматина к метафазной хромосоме?
8. Что такое: а) хромосома; б) хроматида; в) хроматин?
9. Какие хромосомы называют гомологичными?
10. Одинаковый или нет набор генов имеют: а) гомологичные хромосомы; б) хроматиды одной хромосомы?
11. Какое число хромосом содержится в: а) соматических клетках; б) половых клетках организма человека?
12. Какие хромосомы называют аутосомами, а какие – половыми?
13. Гомологичны ли X- и Y-хромосомы?
14. В каких периодах клеточного цикла и фаз митоза хромосома состоит из одной хроматиды, а в каких – из двух?

15. Могут ли в клетках человека 24 хромосомы быть отцовскими?
16. Перечислите процессы, протекающие в: а) профазе; б) метафазе; в) анафазе; г) телофазе митоза и редукционного деления мейоза.
17. Какова основная функция ахроматинового веретена?
18. Во время митоза в анафазе у человека не разошлись две пары хромосом. Сколько будет хромосом в дочерних клетках?
19. Соматические клетки имеют 20 хромосом. Сколько хроматид идет к каждому полюсу в анафазе эквационного деления? Какое число бивалентов образуется в профазе I?
20. Какое значение имеет уменьшение числа хромосом в гаметах?
21. Сравните поведение хромосом в анафазе митоза и анафазе редукционного деления.
22. Почему мейоз – это одна из причин комбинативной изменчивости?
23. Перечислите черты сходства и различия митоза и мейоза.
24. В чем главное отличие интерфазы от интеркинеза?
25. Чем отличается эухроматин от гетерохроматина при дифференциальном окрашивании хромосом?
26. Хромосомы каких групп, согласно Денверской классификации, являются: а) метацентрическими; б) субметацентрическими; в) акроцентрическими?
27. К какой группе хромосом, согласно Денверской классификации, относятся хромосомы: а) пары 4; б) пар 7–9; в) пары 15; г) X-хромосома; д) Y-хромосома?
28. Сколько пар хромосом включает: а) группа C; б) группа F (согласно Денверской классификации).
29. Ядро яйцеклетки и ядро сперматозоида имеет равное количество хромосом, но у яйцеклетки объем цитоплазмы и количество цитоплазматических органоидов больше, чем у сперматозоида. Одинаково ли содержание в этих клетках ДНК?
30. Укажите количество хромосом в группе C (согласно Денверской классификации) у мужчин и у женщин.
31. Ядро соматической клетки человека содержит 23 пары хромосом. Каково возможное разнообразие гамет одной особи, если не учитывать кроссинговер?
32. В генотипе людей, страдающих болезнью Клайнфельтера, имеется не две, а три половые хромосомы – XXУ. С какими нарушениями мейоза может быть связано возникновение такого хромосомного набора?

## ГЛАВА 4

### ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ

#### 4.1. Законы наследственности Г.Менделя

Основоположником генетики является Г.Мендель, который в 1865 году сформулировал основные законы наследственности и в 1866 году опубликовал работу «Опыты над растительными гибридами», где эти законы были изложены. Современниками заслуги Г.Менделя не были признаны.

В 1900 году почти одновременно, но независимо друг от друга, Г. де Фриз (Голландия) на энотере, К.Корренс (Германия) на маке, Э.Чермак (Австрия) на дурмане обнаружили те же закономерности наследования, что и Г.Мендель, и признали его приоритет.

Мендель изучал наследование у садового гороха ряда признаков (семь), используя в исследованиях гибринологический метод, который заключается в гибридизации организмов, отличающихся по одному или нескольким признакам и в последующем анализе потомства.

Гибринологический метод Г.Менделя имеет следующие особенности:

- анализ начинается со скрещивания гомозиготных особей («чистые линии»);
- анализируются отдельные альтернативные признаки;
- проводится количественный учет потомков с различной комбинацией признаков;
- наследование анализируемых признаков прослеживается в ряду поколений;

*Первый закон Менделя (закон единообразия гибридов первого поколения): при скрещивании гомозиготных особей, анализируемых по одной паре альтернативных признаков, наблюдается единообразие гибридов первого поколения как по фенотипу, так и по генотипу.*

А – желтые семена  
 а – зеленые семена  
 Р: ♀ АА      х      ♂ аа  
 G      А                      а  
 F<sub>1</sub>                      Аа

Для этого закона нет условий, ограничивающих его действие.

*Второй закон Менделя (закон расщепления): при скрещивании гибридов первого поколения, анализируемых по одной паре альтернативных признаков, наблюдается расщепление в соотношении 3:1 по фенотипу и 1:2:1 по генотипу.*

P: ♀ Aa      х      ♂ Aa  
 G    A,a              A,a  
 F<sub>2</sub>   AA,   2Aa,    aa

Условиями, ограничивающими действие закона расщепления, являются:

- все разновидности внутриаллельного взаимодействия генов, кроме полного доминирования;
- летальные и полублетальные гены;
- пенетрантность гена менее 100 %;
- плейотропное действие гена;
- неравная вероятность образования гамет и зигот разных типов.

*Третий закон Менделя (закон независимого наследования признаков): при скрещивании гомозиготных организмов, анализируемых по двум и более альтернативным признакам, во втором поколении наблюдается независимое комбинирование признаков и соответствующих им генов разных аллельных пар.*

A – желтые семена  
 a – зеленые семена  
 B – гладкие семена  
 b – морщинистые семена  
 P: ♀ AABV х ♂ aавв  
 G:    AB              ав  
 F<sub>1</sub>              AaBb  
 P ♀ AaBb    х    ♂ AaBb  
 G AB, Ab,      AB, Ab  
          aB, ab,      aB, ав

F<sub>2</sub> решетка Пеннета:

♀ \ ♂	AB	Ab	aB	Ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	<b>AAbb</b>	AaBb	<b>Aabb</b>
aB	AaBB	AaBb	<u>aaBB</u>	<u>aaBb</u>
Ab	AaBb	<b>Aabb</b>	<u>aaBb</u>	<u>Aabb</u>

Расщепление в F<sub>2</sub> по фенотипу при дигибридном скрещивании 9:3:3:1. При полигибридном скрещивании возникают разные комбинации генов и генотипы удобно записывать при помощи *фенотипического радикала*, т.е. *краткой записи генотипа на основе фенотипа*. В данном случае (при скрещивании дигетерозигот) это будет:

$\underline{A} \underline{B}$  9 – желтые гладкие семена  
 $\underline{A} \underline{bb}$  3 – желтые морщинистые семена  
 $\underline{aa} \underline{B}$  3 – зеленые гладкие семена  
 $\underline{aabb}$  1 – зеленые морщинистые семена

Если проанализировать расщепление по каждой из пар альтернативных признаков (желтый и зеленый цвет, гладкая и морщинистая поверхность), то получится:

12 желтых: 4 зеленых и 12 гладких: 4 морщинистых или 3:1 по каждому из признаков. Следовательно, каждая пара признаков в потомстве дает расщепление независимо от другой пары.

Условиями, ограничивающими действие третьего закона Менделя, являются:

- летальные и полуметальные гены;
- плейотропное действие гена;
- пенетрантность гена менее 100 %;
- неравная вероятность образования гамет и зигот разных типов;
- наличие сцепленных генов;
- все разновидности взаимодействия аллельных генов, кроме полного доминирования;
- все разновидности взаимодействия неаллельных генов.

Расщепление в F<sub>2</sub> при полигибридном скрещивании и полном доминировании можно установить по следующим формулам:

- по фенотипу:  $(3+1)^n$ ;
- по генотипу:  $(1+2+1)^n$ ,

где  $n$  – число пар альтернативных признаков, т.е. количество признаков, по которым данный организм гетерозиготен.

При этом появляется строго определенное число:

- типов гамет и фенотипических классов (фенотипов) –  $2^n$ ;
- генотипических классов (генотипов) –  $3^n$ ;
- сочетаний гамет –  $4^n$ .

При определении типов продуцируемых особями гамет необходимо помнить правило чистоты гамет, а именно: в гамету попадает из каждой пары аллельных генов только один аллель, поскольку при мейозе из каждой пары гомологичных хромосом в гамету попадает одна хромосома.

Действие генов, т.е. фенотипическое проявление информации, заключенной в генотипе, характеризуют показатели *пенетрантности* и *экспрессивности*. Пенетрантность отражает частоту проявления гена в фенотипе особи и выражается в процентном соотношении числа особей, у которых ген фенотипически проявился к числу особей, имеющих данный ген в генотипе. Экспрессивность характеризует степень выраженности признака.

Один и тот же ген в конечном итоге может действовать на различные признаки организма. Такие гены называют генами множественного или *плейотропного действия*. Это явление объясняется тем, что продукт транскрипции отдельного гена используется в нескольких процессах.

## 4.2. Взаимодействие генов

Генотип представляет собой не простую сумму отдельных генов, а целостную систему со сложными связями и разнообразными взаимодействиями между генами. Эти взаимодействия играют важную роль в реализации информации, заключенной в каждом отдельном гене. Термин «взаимодействие генов» довольно условен, поскольку взаимодействуют не сами гены, а их продукты.

Выделяют:

- взаимодействие аллельных генов;
- взаимодействие неаллельных генов.

К взаимодействию аллельных генов относят: полное доминирование, неполное доминирование, кодоминирование.

*Полное доминирование: проявление действия лишь одного из аллелей у гетерозиготного организма.* Гетерозиготы ( $Aa$ ) феноти-



пически не отличаются от гомозигот по этому аллелю (AA). При моногибридном скрещивании во втором поколении при полном доминировании расщепление *по фенотипу 3:1, по генотипу 1:2:1*.

Примером полного доминирования может служить наследование окраски глаз у человека:

A – карие глаза; a – голубые глаза

P: ♀ AA x ♂ aa

G: A a

F<sub>1</sub> Aa

P: ♀ Aa x ♂ Aa

G: A, a A, a

F<sub>2</sub> AA, 2 Aa, aa,

т.е. расщепление по фенотипу 3:1, а по генотипу 1:2:1.

**Неполное доминирование:** признак у гетерозиготы является промежуточным между фенотипами AA и aa. В этом случае расщепление в F<sub>2</sub> по фенотипу 1:2:1 и генотипу 1:2:1, т.е. совпадают.

Пример неполного доминирования – наследование развития глаз у человека.

AA – нормальное развитие глаз;

aa – анофтальмия (отсутствие глазных яблок);

Aa – глазные яблоки уменьшены;

P: ♀ AA x ♂ aa

G A a

F<sub>1</sub> Aa

P: ♀ Aa x ♂ Aa

G A, a A, a

F<sub>2</sub> AA, 2Aa, aa,

т.е. расщепление по фенотипу 1:2:1 и по генотипу 1:2:1.

**Кодоминирование:** фенотипическое проявление обоих аллелей у гетерозиготного организма. Типичный пример такого взаимодействия аллелей – наследование четвертой группы крови у человека (система ABO).

Известны три аллеля гена, детерминирующего группу крови:  $I^A$ ,  $I^B$ ,  $I^0$ . Аллели  $I^A$  и  $I^B$  доминантны по отношению к аллелю  $I^0$ , а между собой они кодоминантны, т.е. каждый из этих аллелей проявляет свое действие и ни один из них не доминирует. Генотипы групп крови по системе ABO:

I(O)	$I^0 I^0$	
II(A)	$I^A I^A$ ;	$I^A I^0$
III(B)	$I^B I^B$ ;	$I^B I^0$
IV (AB)	$I^A I^B$	

Пример наследования групп крови иллюстрирует и явление множественного аллелизма, поскольку ген, контролирующий группу крови, представлен тремя аллелями.

*Множественный аллелизм – это присутствие в генофонде вида одновременно различных аллелей гена, которые комбинируются в зиготах только попарно.* Члены одной серии аллелей могут находиться в различных доминантно-рецессивных взаимоотношениях друг с другом.

Основными типами взаимодействия неаллельных генов являются: *комплементарность, эпистаз, полимерия.*

*Комплементарными называются гены, которые при взаимодействии дополняют друг друга и детерминируют новое проявление признака.* При комплементарном взаимодействии неаллельных генов во втором поколении наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении:

$9:7$ ;  $9:6:1$ ;  $9:3:4$ ;  $9:3:3:1$ .

Примером комплементарного взаимодействия генов является наследование слуха у человека:

$A\_vv$	– глухота
$aaB\_$	– глухота
$aavv$	– глухота
$A\_B\_$	– нормальный слух
P:	♀ $AAvv$ x      ♂ $aaBB$
G:	$Av$ $aB$
$F_1$	$AaBv$
P:	♀ $AaBv$ x      ♂ $AaBv$
G:	$AB$ ; $Av$ ; $AB$ ; $Av$ ;
	$aB$ ; $av$ $aB$ ; $av$

$F_2$ : $A\_B\_$	нормально слышащие	9/16
$A\_bb$	глухие	3/16
$aaB\_$	глухие	3/16
$aabb$	глухие	1/16

Доминантные аллели двух пар генов, определяющих слух, дополняют друг друга, формируя нормальный слух. Соотношение фенотипических классов в этом случае 9:7.

*Эпистаз – это тип взаимодействия генов, при котором один ген подавляет действие другого неаллельного ему гена.* Различают доминантный и рецессивный эпистаз. Гены-подавители называют ингибиторами или эпистатическими генами, а подавляемые – гипостатическими. В случае доминантного эпистаза ингибитором является доминантный ген, а при рецессивном – рецессивный в гомозиготе. При доминантном эпистазе возможны соотношения фенотипических классов 12:3:1 и 13:3, а при рецессивном 9:7 и 9:3:4.

Примером доминантного эпистаза является наследование окраски оперения у кур:

C – окрашенное оперение

c – белое оперение

I – подавляет окраску

i – не подавляет окраску

P: ♀ CCii x ♂ ccII

G: Ci ci

$F_1$  CcIi

P: ♀ CcIi x ♂ CcIi

G: CI, Ci, cI, ci CI, Ci, cI, ci

$F_2$  C\_I\_ белое оперение 9/16

ccI\_ белое оперение 3/16

ccii белое оперение 1/16

C\_ii окрашенное оперение 3/16

Соотношение фенотипических классов в данном случае во втором поколении 13:3.

*Полимерия – это такой тип взаимодействия генов, при котором два, три и более разных генов сходно действуют на один и тот же признак.* Такие гены называют полимерными, они сходно действуют в одном и том же направлении, поэтому их обозначают одинаковыми буквами. Различают два типа полимерии:

1) *кумулятивная* – при которой степень выраженности признака зависит от количества доминантных генов и, чем их больше в генотипе, тем сильнее выражен признак, т.е. с увеличением дозы гена его действие суммируется (кумулятируется). При дигибридном скрещивании в случае кумулятивной полимерии расщепление во втором поколении по фенотипу  $1:4:6:4:1$ .

По типу кумулятивной полимерии наследуется ряд количественных признаков, например, окраска кожи у человека. Если условно принять, что окраску кожи детерминируют две пары генов, то:

A – синтез фермента; a – отсутствие синтеза фермента;

P: ♀  $a_1a_1a_2a_2$  x ♂  $A_1A_1A_2A_2$

G:  $a_1a_2$   $A_1A_2$

F<sub>1</sub>:  $A_1a_1A_2a_2$

Фенотип потомков первого поколения является промежуточным между фенотипами родителей.

P: ♀  $A_1a_1A_2a_2$  x ♂  $A_1a_1A_1a_2$

G:  $A_1A_2, A_1a_2$   $A_1A_2, A_1a_2$   
 $a_1A_2, a_1a_2$   $a_1A_2, a_1a_2$

F<sub>2</sub>: Негр 1/16    Светлый мулат 4/16    Мулат 6/16    Темный мулат 4/16    Белый, 1/16

т.е. расщепление по фенотипу  $1:4:6:4:1$ ;

2) *некумулятивная* – при которой степень выраженности признака не зависит от количества в генотипе доминантных генов с однозначным фенотипическим проявлением; признак развивается в полной мере при наличии даже одного доминантного гена. При дигибридном скрещивании в случае некумулятивной полимерии расщепление по фенотипу во втором поколении  $15:1$ .

Некумулятивная полимерия наблюдается, например, при наследовании формы плода у пастушьей сумки:

A – треугольная форма плода; a – овальная форма плода;

P: ♀  $A_1A_1A_2A_2$  x ♂  $a_1a_1a_2a_2$

G:  $A_1A_2$   $a_1a_2$

F<sub>1</sub>  $A_1a_1A_2a_2$

P:	♀ $A_1 a_1 A_2 a_2$	x	♂ $A_1 a_1 A_2 a_2$
G:	$A_1 A_2; A_1 a_2; a_1 A_2; a_1 a_2$		$A_1 A_2; A_1 a_2; a_1 A_2; a_1 a_2$
F <sub>2</sub>	$A_1 - - -$ , 15/16		$a_1 a_1 a_2 a_2$ , 1/16

т.е. расщепление по фенотипу 15:1.

Все рассмотренные случаи расщеплений по фенотипу при разных типах взаимодействия генов, как следует из изложенного, являются видоизменениями классической менделеевской формулы дигибридного скрещивания – 9:3:3:1, а наблюдаемые расщепления не отрицают, а наоборот, утверждают общебиологическое значение законов, установленных Г.Менделем.

#### 4.3. Генетика пола и сцепленное с полом наследование

*Пол – это совокупность морфологических, физиологических, биохимических, поведенческих и других признаков, обеспечивающих воспроизведение себе подобных.*

У всех высших организмов наблюдается примерно равное количество организмов мужского и женского пола, т.е. соотношение 1:1. Хромосомы, по которым различаются организмы мужского и женского пола, называются половыми хромосомами (гетеросомами). Те из них, которые одинаковы у особей мужского и женского пола и являются парными у одного из полов, – это X-хромосомы. Непарная половая хромосома, имеющаяся у организмов одного пола и отсутствующая у другого, – Y-хромосома. Пол, образующий одинаковые гаметы в отношении половых хромосом, называется *гомогаметным*, а тот пол, который производит гаметы двух типов – *гетерогаметным*.

У большинства раздельнополых организмов пол определяется в момент оплодотворения и зависит от хромосомного набора клетки, в частности от того, какого типа половые хромосомы (одинаковые или разные) окажутся в зиготе. Такое определение пола называют хромосомным. Различают несколько типов хромосомного определения пола в зависимости от того, какой пол гетерогаметный, а какой – гомогаметный. Так, например, у человека, млекопитающих, многих растений, дрозофилы гомогаметным является женский пол, а гетерогаметным – мужской. У птиц, чешуекрылых, некоторых насекомых, наоборот, гомогаметным является мужской

пол, а гетерогаметным – женский. У этих видов половые хромосомы обозначают буквами Z и W, выделяя таким образом данный способ определения пола; при этом самцы обозначаются символом ZZ, а самки ZW.

X и Y-хромосомы могут различаться как морфологически, так и генетически. X-хромосома, например, у человека, дрозофилы активна, как любая из аутосом; в ней кроме генов, определяющих пол, располагается еще значительное число генов, контролирующих признаки, не относящиеся к полу. В Y-хромосоме таких генов у данных организмов мало, т.е. Y-хромосома у них генетически инертна. Иногда в X- и Y-хромосомах имеются небольшие участки, гомологичные друг другу и содержащие аллельные гены. Признаки, контролируемые такими генами, подчиняются закону расщепления. Но, в основном, X- и Y-хромосомы содержат негомолгичные участки.

*Признаки, контролируемые генами, локализованными в половых хромосомах, называют сцепленными с полом.*

Характер наследования сцепленных с полом признаков в ряду поколений зависит от того, в какой хромосоме находится соответствующий ген. В связи с этим различают X-сцепленное и Y-сцепленное (*голандрическое*) наследование. Наследование признаков, сцепленных с полом, отличается от наследования признаков, контролируемых генами, расположенными в аутосомах. Различия связаны с гемизиготностью сцепленного с полом гена у гетерогаметного пола.

Особенностями наследования признаков, сцепленных с X-хромосомой, являются:

- 1) *наследование крест-накрест (крисс-кросс), т.е. признак от матери передается к сыну, а от отца – к дочери;*
- 2) *различие результатов реципрокных скрещиваний (прямого и обратного).*

Данные особенности были выявлены в лаборатории Т.Моргана при анализе наследования окраски глаз у дрозофилы.

При анализе признаков, сцепленных с полом, в запись вводят, помимо условных обозначений генов, гетеросомы.

Прямое скрещивание:

$X^{+}$  – красные глаза;

$X^{w}$  – белые глаза;

P: ♀  $X^w X^w$  x ♂  $X^+ Y$   
 G:  $X^w$   $X^+, Y$   
 F<sub>1</sub>  $X^+ X^w$   $X^w Y$

Данное скрещивание иллюстрирует крест-накрест наследование.

P: ♀  $X^+ X^w$  x ♂  $X^w Y$   
 G:  $X^+, X^w$   $X^w, Y$   
 F<sub>2</sub>  $X^+ X^w, X^w X^w, X^+ Y, X^w Y$

Во втором поколении расщепление по фенотипу 1:1

В обратном скрещивании результаты иные:

P: ♀  $X^+ X^+$  x ♂  $X^w Y$   
 G:  $X^+$   $X^w, Y$   
 F<sub>1</sub>  $X^+ X^w$   $X^+ Y$

Все потомство F<sub>1</sub> в этом случае единообразно.

P: ♀  $X^+ X^w$  x ♂  $X^+ Y$   
 G:  $X^+, X^w$   $X^+, Y$   
 F<sub>2</sub>  $X^+ X^+, X^+ X^w, X^+ Y, X^w Y$

Расщепление по фенотипу в F<sub>2</sub> 3:1, тогда как в прямом скрещивании это было 1:1.

Гены Y-хромосомы, не имеющие аллелей в X-хромосоме, присутствуют в генотипе только гетерогаметного пола. Поэтому они проявляются фенотипически и передаются из поколения в поколение лишь у представителей гетерогаметного пола.

Так, например наследуется гипертрихоз ушной раковины («волосатые уши») у человека. Этот признак всегда передается от отца к сыну.

$Y^A$  – нормальная ушная раковина

$Y^a$  – гипертрихоз ушной раковины

P: ♀  $XX$  x ♂  $XY^a$   
 X X,  $Y^a$   
 F<sub>1</sub>  $XX, XY^a$

**Вопросы и задания для самоконтроля**

1. Какие правила гибридологического анализа предложил Г.Мендель?
2. Соблюдение каких условий необходимо для проявления:  
а) закона единообразия гибридов первого поколения; б) закона расщепления; в) закона независимого наследования признаков?
3. Назовите цитологические основы универсальности законов Г.Менделя.
4. Какое расщепление по фенотипу следует ожидать в  $F_2$  моногибридного скрещивания, если на ранних стадиях эмбрионального развития гибнет 20 % зигот Aa и 80 % зигот AA?
5. Какое расщепление по фенотипу следует ожидать в  $F_2$  моногибридного скрещивания, если жизнеспособные женские гаметы образуются с частотой 0,8A: 0,2a, а мужские 0,5A: 0,5a, т.е. равновероятно?
6. Какое расщепление по фенотипу следует ждать в  $F_2$  анализирующего скрещивания AABV х aавv, если женские и мужские гаметы Av нежизнеспособны?
7. Перечислите аллельные взаимодействия генов.
8. Перечислите взаимодействия неаллельных генов.
9. Чем отличается явление доминирования от эпистазы?
10. Какие расщепления по фенотипу наблюдаются при комплементарности, эпистазе и полимерии в случае скрещивания дигетерозигот? Приведите примеры для каждого из типов взаимодействия неаллельных генов.
11. Оба родителя глухие, а их дети с нормальным слухом. Дайте генетическое объяснение.
12. Можно ли от белокожих родителей ожидать детей более темных, чем они сами? Объясните.
13. Почему рождается примерно одинаковое количество особей женского и мужского пола?
14. В чем проявляется наследование, сцепленное с полом?
15. Почему дальтонизм среди женщин составляет примерно 0,5 %, а среди мужчин – 7 %?
16. Какие признаки называются голандрическими? Приведите примеры.
17. У женщины с моносомией по X-хромосоме обнаружен дальтонизм. Объясните механизм возникновения моносомии по X-хромосоме. Укажите генотип женщины по гену дальтонизма и вероятность передачи этого гена потомству.



18. Предположим, что в природе существует только наследственность, а изменчивость отсутствует. К каким бы последствиям это привело и почему?

19. Миоплегия передается по наследству как аутосомно-доминантный признак. Определите вероятность рождения детей с аномалией в семье, где отец гетерозиготен, а мать не страдает миоплегией.

20. Ген альбинизма является рецессивным по отношению к гену, детерминирующему нормальную пигментацию. Какова вероятность рождения альбиноса в семье, где оба родителя альбиносы?

21. Амавротическая идиотия Тей-Сакса (смертельное поражение нервной системы) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Первый ребенок в семье супругов умер от этой болезни. Какова вероятность, что ребенок, которому предстоит родиться, будет болен?

22. У супругов, страдающих гемералопией («куриная слепота»), родился нормальный ребенок. Определите характер наследования гемералопии и генотип родителей.

23. Акаталазия (отсутствие фермента каталазы в крови) обусловлена редким аутосомным рецессивным геном. У гетерозигот активность фермента несколько снижена. У обоих родителей и их сына активность каталазы снижена. Определите вероятность рождения в этой семье следующего ребенка здоровым.

24. В родильном доме перепутали двух мальчиков. Родители одного из них имеют первую и вторую группу крови, родители другого – вторую и четвертую. Исследование показало, что дети имеют первую и вторую группу крови. Определите, кто чей сын.

25. У братьев четвертая группа крови. Какие группы крови возможны у их родителей?

26. В одной семье у кареглазых родителей (доминантный признак) – четверо детей. Двое голубоглазых детей имеют I(0) и IV(AB) группы крови, а двое кареглазых – II(A) и III(B) группы крови. Определите вероятность рождения кареглазого ребенка с I(0) группой крови.

27. Супруги: гетерозиготный рыжеволосый (доминантный признак) без веснушек мужчина и русоволосая женщина с веснушками (доминантный признак). Определите вероятность рождения у таких родителей детей с рыжими волосами и с веснушками.

28. Фенилкетонурия и одна из редких форм агаммаглобулинемии наследуются как аутосомные рецессивные признаки. Опреде-

лите вероятность рождения здоровых детей в семье, где оба родителя дигетерозиготны по обеим парам генов.

29. В развитии органа слуха участвуют комплементарные гены А и В. Глухонемые супруги по фамилии Смит имели 4 глухонемых детей, а глухонемые супруги Вессон – 5 глухонемых. После смерти жены Смит женился на вдове Вессон. От этого брака родились 6 детей, все с нормальным слухом. Определите генотип супругов Смит, супругов Вессон и их детей от первого и второго браков.

30. Рост человека контролируется тремя парами несцепленных генов, которые взаимодействуют по типу полимерии. В какой-то популяции самые низкорослые люди имеют все рецессивные гены и рост 150 см, а самые высокие – 180 см и все доминантные гены. Определите рост людей, гетерозиготных по всем трем парам генов.

31. Секреция грудного молока у женщин определяется полимерными генами. У Ольги с генотипом  $A_1a_1A_2a_2$  количество молока соответствует потребностям ребенка. У Татьяны молока довольно много, поэтому она кормит своего ребенка и ребенка Марии, у которой совсем нет молока. Определите генотипы Марии и Татьяны.

32. Какие дети могли бы родиться от брака мужчины-гемофилика с женщиной, страдающей дальтонизмом?

33. Альбинизм определяется рецессивным аутосомным геном, а гемофилия – рецессивным геном, сцепленным с полом. Женщина-альбинос, отец которой был гемофиликом, выходит замуж за нормального мужчину, отец которого был альбиносом. Какова вероятность рождения в этой семье первых двух сыновей нормальными?

34. Гипертрихоз передается с Y-хромосомой, а полидактилия – аутосомный доминантный признак. В семье, где отец имел гипертрихоз, а мать – полидактилию, родилась нормальная дочь. Какова вероятность рождения в этой семье ребенка с обеими аномалиями?

## ГЛАВА 5

### ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Непрерывность существования и развитие живой природы обусловлены двумя фундаментальными свойствами жизни: наследственностью и изменчивостью.

*Изменчивость – это способность живых организмов в процессе онтогенеза утрачивать старые признаки и свойства и приобретать новые под влиянием факторов среды.*

Изменчивость бывает:

1. *Ненаследственная (фенотипическая, модификационная).*
2. *Наследственная (генотипическая):*
  - комбинативная;
  - мутационная.

#### 5.1. Модификационная изменчивость

Благодаря влиянию факторов среды на формирование фенотипа даже генетически идентичные организмы в различных условиях развития и существования в той или иной степени различаются (например, монозиготные близнецы, воспитанные в разных семьях). Значит, фенотип каждой особи – это результат взаимодействия ее генотипа и условий окружающей среды.

*Ненаследственные изменения признаков организма, возникающие под влиянием факторов среды обитания, называют модификациями.*

Главным в формировании фенотипа является генотип. Факторы среды способны изменять признак в зависимости от нормы реакции гена, контролирующего данный признак. *Норма реакции – границы модификационной изменчивости, которые определяются генотипом.* Следовательно, организм наследует не признак, а определенный тип реакции (норму реакции) на воздействие внешней среды, т.е. способность формировать определенный фенотип в конкретных условиях среды. Норма реакции может быть узкой и широкой. Узкая норма реакции характерна для качественных признаков (цвет глаз, группа крови), а широкая – количественных признаков (рост, масса тела). Чем шире норма реакции гена, тем в большей степени определенные факторы среды могут изменять признак, детерминированный данным геном.

Примером модификационной изменчивости у человека могут служить усиление пигментации кожи под влиянием ультрафиолетовых лучей, увеличение количества эритроцитов в 1 мм<sup>3</sup> крови в зависимости от концентрации кислорода в атмосфере (чем больше высота проживания над уровнем моря, тем больше число эритроцитов), развитие костно-мышечной системы в результате физических нагрузок и т.д.

Существует несколько типов модификационных изменений:

- *адаптивные изменения*;
- *морфозы*;
- *фенокопии генов*.

Наиболее известны адаптивные модификации, т.е. ненаследственные изменения, полезные для организма и способствующие его выживанию при изменившихся условиях. Следовательно, модификации не нарушают нормальной жизнедеятельности организма и отношений организма со средой.

Основные характеристики адаптивных модификаций:

- не наследуются, поскольку не изменяют генотип;
- возникают только в пределах нормы реакции гена;
- носят приспособительный характер, так как способствуют адаптации организма к изменившимся условиям среды обитания;
- зачастую обратимы в пределах одного поколения, т.е. со сменой внешних условий у взрослых особей меняется степень выраженности признаков;
- массовы и это значит, что один и тот же фактор вызывает примерно одинаковое изменение одного и того же признака у особей, сходных генотипически;
- имеют адекватный характер, т.е. степень выраженности изменений признака находится в прямой зависимости от вида, силы и продолжительности действия фактора, их вызывающего;
- модификации отдельного признака, формируемые данным генотипом, образуют непрерывный ряд; частота встречаемости каждой варианты в таком вариационном ряду различна (чаще всего наблюдается среднее значение признака).

Знание закономерностей модификационной изменчивости очень важно, в частности, это необходимо и для медицины, усилия которой в настоящее время направлены не на изменение генетических потенций человека, а на поддержание и развитие человеческого организма в пределах нормы реакции.

Не все модификации адаптивны. При интенсивном действии многих агентов наблюдаются ненаследственные изменения, случайные (по своему проявлению) к воздействию. Такие изменения называются *морфозами*. Часто морфозы напоминают фенотипическое проявление известных мутаций. Тогда их называют фенокопиями этих мутаций.

## 5.2. Тератогенез, морфозы, фенокопии

Процесс индивидуального развития организма, начинающийся с момента оплодотворения, имеет ряд критических периодов.

*Критическими периодами называют определенные этапы в онтогенезе, когда организм является наиболее уязвимым к различным факторам, на него воздействующим.*

П.Г.Светлов установил два критических периода в развитии плацентарных млекопитающих. Первый из них совпадает с процессом имплантации зародыша, второй – с формированием плаценты. Имплантация приходится на первую фазу гаструляции (у человека – на конец первой – начало второй недели). Второй критический период продолжается с третьей по шестую неделю (по другим источникам: по седьмую-восьмую неделю). В это время идут процессы нейруляции и начальные этапы органогенеза.

*Группу факторов, которая приводит к развитию грубых аномалий (морфозов и фенокопий) называют тератогенами, процесс возникновения аномалий – тератогенезом, а науку, изучающую эти аномалии, – тератологией.*

Тератогены бывают:

– *физические* (радиация, рентгеновские лучи, гипо- и гипероксия, гипотермия и др.)

– *химические* (алкоголь, наркотики, некоторые пищевые консерванты, красители и добавки, моющие средства, ряд лекарственных препаратов и др.)

– *биологические* (инфекционные болезни: грипп, краснуха, полиомиелит, герпес, сифилис и т.д.)

Выделяют два периода внутриутробного развития:

– *эмбриональный или зародышевого развития*; он длится с момента оплодотворения яйцеклетки до завершения основных процессов органогенеза, т.е. до конца второго – начала третьего месяца;

– *плодный, или фетальный*, который продолжается с конца второго – начала третьего месяца до родов.

Повреждающее действие тератогенов во время имплантации приводит к ее нарушению. Гибель зародышей в этот период развития может достигать 70 %. Основной причиной считают патологию первых дроблений зиготы, возникающую как от действия патогенных факторов, так и результате грубых наследственных аномалий.

Действие тератогенных факторов с третьей по восьмую неделю эмбрионального периода приводит к грубым аномалиям развития. Чем раньше возникает повреждение, тем грубее бывают врожденные уродства.

Аномалии развития, возникающие в плодный период при действии тератогенов, приводят к нарушению становления систем и органов (у каждого органа есть свой критический период). Плод, как правило, не погибает; возникают малые морфологические изменения: задержка роста, недостаточность питания плода и другие функциональные нарушения.

Ц.Стоккард выдвинул три основных положения тератологии:

- один и тот же тератоген при воздействии на разных стадиях развития может вызвать различные аномалии;
- одна и та же аномалия может быть следствием действия разных тератогенов;
- тип аномалии зависит от стадии развития.

Таким образом, морфозы и фенокпии возникают в результате влияния внешних факторов на процесс реализации генетической информации на разных ее стадиях, в частности, во время прохождения организмом критических стадий онтогенеза – детерминации клеток, закладки и дифференцировки органов.

*Морфозы – это аномалии развития, приводящие к изменению морфологических признаков и свойств организма под влиянием таких вредных факторов, с которыми он не сталкивался в процессе эволюции, а токсичность их настолько велика, что исключает возможность модификационной изменчивости организма, определяемой нормой реакции.* Морфозы не носят приспособительного характера, поскольку реакция организма на индуцирующие их факторы обычно бывает неадекватной.

Часто морфозы фенотипически сходны с мутациями. В таких случаях их называют фенокпиями (ненаследственная изменчивость копирует наследственную): например, у женщин, перенесших краснуху на ранних стадиях беременности, дети часто глухонемые или с врожденной катарактой. Фенотипы этих отклонений

неотличимы от соответствующих генетических аномалий (механизмы фенокопий и мутаций различны: фенокопия – результат нарушения реализации наследственной информации, мутация – следствие изменения структуры фенотипа).

Установлено, что возникновение фенокопий связано с влиянием внешних условий на определенную ограниченную стадию развития.

### 5.3. Комбинативная изменчивость и ее механизмы

Комбинативная изменчивость – один из видов генотипической изменчивости. Она возникла с появлением полового размножения и обусловлена различными вариантами сочетания генов и хромосом при образовании гамет и их слиянии в процессе оплодотворения. Гены при этом не изменяются, а возникают лишь новые их комбинации. Основными механизмами комбинативной изменчивости являются:

- *рекомбинация генов при кроссинговере;*
- *независимое поведение негомологичных хромосом в анафазе-I мейоза;*
- *случайное сочетание гамет при оплодотворении.*

Эти три случайных процесса являются причиной огромного генотипического разнообразия особей вида, что повышает выживаемость вида в изменяющихся условиях его существования.

### 5.4. Мутационная изменчивость

Мутационный процесс является первоисточником наследственной изменчивости, а мутации – одним из главных факторов эволюции. *Мутационная изменчивость – это возникновение новых вариантов дискретных единиц генетического материала, прежде всего новых аллелей. Процесс образования мутаций называется мутагенезом, а факторы, вызывающие мутации, – мутагенами.*

Мутагены подразделяют на:

- *физические* (различные виды излучений, температура, давление и т.д.);
- *химические* (например, лекарственные препараты, консерванты, средства бытовой химии и др.);
- *биологические* (вирусы, бактерии).

Эффекты мутационного процесса для популяций человека выражаются в эволюционно-генетическом, медицинском и соци-

альном значениях. Медицинские и социальные последствия мутационного процесса – это социальная дезадаптация (инвалидность) больных, повышенная необходимость в медицинской помощи и снижение продолжительности жизни.

Одну из основ генетики составляет теория мутаций. Ее сформулировал Г.де Фриз (1901 – 1903 г.г.). Основные положения мутационной теории Г.де Фриза справедливы и по настоящее время, они сводятся к следующему:

- мутации возникают внезапно как дискретные изменения признаков;
- новые формы устойчивы;
- мутации представляют собой качественные изменения;
- мутации могут быть как полезными, так и вредными;
- вероятность обнаружения мутаций зависит от числа исследованных особей;
- сходные мутации могут возникать неоднократно.

К настоящему времени мутационная теория Г.де Фриза дополнилась рядом новых положений.

*Мутации – это внезапные, скачкообразные стойкие изменения в структуре генов.*

Мутации возникают на всех стадиях индивидуального развития организма, в любой его клетке и на любой стадии клеточного цикла. Будучи новыми молекулярными состояниями генов, мутации также стойки, как и гены. Путем ауторепродукции мутации передаются потомкам в бесчисленном ряду клеточных поколений.

Причины появления мутаций:

- в действии на особь факторов среды;
- в особенностях обмена веществ;
- в ошибках ауторепродукции;
- в ошибках кроссинговера и т.д.

По мнению Р.Борстела, мутации возникают в результате *ошибок трех «Р»: репликации, репарации, рекомбинации.*

#### **5.4.1. Классификация мутаций**

В зависимости от того, какой признак положен в основу, существует ряд систем классификации мутаций:

1. В зависимости от причин, вызывающих мутации:

- *спонтанные*: возникающие без видимой причины, т.е. без каких-либо индуцирующих воздействий со стороны экспериментатора;



– *индуцированные*: возникают в результате направленного воздействия определенных мутагенных факторов на объекты.

2. По мутировавшим клеткам:

– *генеративные*: происходят в половых клетках, передаются по наследству при половом размножении;

– *соматические*: возникают в соматических клетках, передаются по наследству только при вегетативном размножении.

3. По проявлению в гетерозиготе:

– *доминантные*;

– *рецессивные*.

4. По характеру изменения генома:

– *генные*: изменения генов;

– *хромосомные*: изменения структуры хромосом;

– *геномные*: изменение числа хромосом.

5. По исходу для организма:

– *отрицательные* (полуметальные – снижающие жизнеспособность организма; летальные – приводят к гибели организма);

– *нейтральные* (не влияющие на процессы жизнедеятельности);

– *положительные* (повышающие жизнеспособность организма).

6. По локализации в клетке:

– *ядерные*;

– *цитоплазматические*.

7. В зависимости от направленности:

– *прямые* (от нормы к патологии);

– *обратные* (от патологического гена к нормальному).

8. По характеру изменения фенотипа:

– *морфологические* (нарушающие признаки физического строения – шестипалость, карликовость, безглазие у человека и др.);

– *физиологические* (изменяющие протекание физиологических процессов: кровообращения, дыхания и т.д.);

– *биохимические* (тормозящие или изменяющие в той или иной степени превращения и синтез некоторых веществ в организме).

#### 5.4.2. Генные мутации

Основное внимание при изучении генных мутаций уделяют точковым мутациям, при которых изменение в ДНК затрагивает один или несколько нуклеотидов.

*Генные (точковые) мутации – это мутации, изменяющие последовательность нуклеотидов в гене, т.е. изменяющие структуру гена.*

Эти изменения можно разделить на три группы:

1) замена одних азотистых оснований другими; замены бывают двух типов:

– *транзиции* – замена пуринового основания на пуриновое, или пиримидинового на пиримидиновое;

– *трансверсии* – замена пуринового основания на пиримидиновое и наоборот;

2) вставка (инсерция) или выпадение (делеция) пары нуклеотидов;

3) изменение порядка нуклеотидных последовательностей в пределах гена (инверсия).

#### **5.4.2.1. Мутации по типу замены азотистых оснований**

Причиной таких мутаций является нарушение процессов репликации и репарации. Следствием замены одной пары комплементарных нуклеотидов на другую является возникновение нового триплета в нуклеотидной последовательности ДНК гена:

а) если вновь возникший триплет кодирует другую аминокислоту в белке, определяемом данным геном, то изменяются структура полипептидной цепи и свойства этого белка; в зависимости от характера и места случившейся замены свойства белка изменяются в разной степени, иногда очень значительно;

б) если вновь возникший триплет – это один из нонсенс-триплетов (АТТ; АТЦ; АЦТ), не кодирующих аминокислоты, то это приведет к прерыванию синтеза полипептидной цепи;

в) если новый триплет будет «синонимом» прежнего, т.е. будет кодировать ту же аминокислоту, поскольку в нем произошла замена третьего основания (вырожденность генетического кода), то это не отразится на структуре полипептида, кодируемого данным геном («молчащая» мутация).

#### **5.4.2.2. Мутации со сдвигом рамки считывания**

Причиной данных мутаций является воздействие на ДНК, например, акридиновых красителей, рентгеновского излучения или ошибки рекомбинации.

К таким мутациям приводят выпадения или вставки в нуклеотидную последовательность одной или нескольких пар комплементарных нуклеотидов.

При непрерывности считывания и неперекрываемости генетического кода изменение количества нуклеотидов приводит к сдвигу рамки считывания, и после точки нарушения в ДНК данного гена изменяются все триплеты, в результате чего:

- а) если все новые триплеты окажутся кодирующими, изменится смысл биологической информации, записанной в гене;
- б) если количество вставленных или утраченных нуклеотидов кратно трем, сдвига рамки считывания информации гена может не произойти, но это приведет к включению дополнительных аминокислот или выпадению их из белковой цепи;
- в) если среди вновь возникших триплетов окажется нонсенс-триплет, то это приведет к преждевременной терминации синтеза белка в том месте, где расположен нонсенс-кодон.

#### ***5.4.2.3. Мутации по типу инверсии нуклеотидных последовательностей в гене***

Данный тип мутаций происходит вследствие поворота участка ДНК в гене на  $180^\circ$  из-за образования молекулой ДНК петли, в пределах которой репликация идет в направлении, обратном правильному.

В инвертированном участке нарушается последовательность нуклеотидов, и это ведет к последствиям, свойственным для мутаций по типу замены азотистых оснований, т.е. изменяется аминокислотная последовательность белка или белок полностью не синтезируется.

Значимость генных мутаций для жизнеспособности организма неодинакова. Различные изменения в нуклеотидной последовательности ДНК по-разному проявляются в фенотипе. Наибольшим повреждающим действием обладают мутации, вызывающие остановку синтеза белка, а например, «молчащие мутации» не оказывают влияния на структуру и функцию белка. По функциональному значению генные мутации можно разделить на три класса:

- 1) *ведущие к полной потере функции белка;*
- 2) *в результате которых происходят изменения количества белка;*
- 3) *изменяющие свойства белковых молекул таким образом, что они оказывают повреждающее действие на жизнедеятельность клеток.*

Генные мутации – причина генных наследственных болезней (например, нейрофиброматоз, арахнодактилия, галактоземия, альбинизм, амавротическая идиотия, гемофилия, дальтонизм и др.).

### 5.4.3. Хромосомные мутации

Несмотря на эволюционно отработанный механизм, позволяющий сохранять постоянной физико-химическую и морфологическую организацию хромосом в ряду клеточных поколений, под влиянием различных воздействий (нарушение кроссинговера, мутагены) эта организация может изменяться. В основе изменения структуры хромосомы, как правило, лежит первоначальное нарушение ее целостности, т.е. разрывы, которые и сопровождаются различными перестройками.

*Хромосомные мутации (абберрации) заключаются в изменении структуры хромосом. Их делят на:*

- *внутрихромосомные* (перестройки внутри одной хромосомы);
- *межхромосомные* (происходят между негомологичными хромосомами).

Промежуточное положение между внутрихромосомными и межхромосомными перестройками занимают *транспозиции* (изменение локализации участков генетического материала), поскольку они могут происходить как между негомологичными хромосомами, так и в пределах одной хромосомы.

К внутрихромосомным мутациям относят:

- *делеции* (выпадение внутреннего участка хромосомы);
- *дефишенси* (утрата концевой участка хромосомы);
- *дупликации* (удвоение участка хромосомы);
- *инверсия* (поворот участка хромосомы на 180°).

Межхромосомные мутации – это *транслокации* (при которых участок хромосомы перемещается на другое место негомологичной хромосомы). Выделяют несколько типов транслокаций:

- *реципрокные*, т.е. взаимный обмен участками негомологичных хромосом;
- *нереципрокные* (транспозиции), т.е. участок хромосомы включается в другую хромосому без взаимного обмена;
- *дицентрические* (полицентрические), т.е. слияние двух или более фрагментов негомологичных хромосом, включающих участки с центромерами;
- *центрические* (робертсоновские), т.е. слияние двух центромер негомологичных акроцентрических хромосом с образованием одной мета- или субметацентрической хромосомы.

Описанные структурные изменения хромосом, как правило, сопровождаются изменением генетической программы, получае-

мой клетками нового поколения после деления материнской клетки, так как изменяется количественное соотношение генов (при нехватках, т.е. делециях и дефишенсах, и дупликациях), меняется характер их функционирования в связи с изменением взаимного расположения в хромосоме (при инверсиях и транспозициях) или с переходом в другую хромосому (при транслокациях). Чаще всего такие структурные изменения хромосом отрицательно сказываются на жизнеспособности отдельных соматических клеток организма, но особенно серьезные последствия имеют хромосомные мутации, происходящие в предшественниках гамет или гаметах.

#### 5.4.4. Геномные мутации

В основе возникновения таких мутаций лежат механизмы нерасхождения хромосом при делении клеток, главным образом, в мейозе.

Геномные мутации заключаются в изменении числа хромосом в кариотипе.

Выделяют два основных типа геномных мутаций:

– *полиплоидия* (изменение, заключающееся в кратном увеличении числа наборов хромосом в клетках организма); организм называют триплоидным, если он имеет в кариотипе три набора хромосом, тетраплоидным – четыре и т.д.

– *анеуплоидия* или гетероплоидия (изменение числа хромосом, не кратное гаплоидному набору), в результате чего возникают особи с аномальным числом хромосом: а) *моносомии* ( $2n-1$ ), у которых не хватает одной хромосомы в какой-либо паре; б) *полисомии*, у которых одна из хромосом может быть повторена несколько раз, например, трисомии –  $2n+1$ ; тетрасомии –  $2n+2$  и т.д.; в) *нуллисомии*, т.е. отсутствие в хромосомном наборе диплоидной особи двух гомологичных хромосом по какой-то паре.

Хромосомные и геномные мутации являются причиной наследственных хромосомных болезней.

#### ***Вопросы и задания для самоконтроля***

1. Какие виды изменчивости существуют в природе?
2. Что такое адаптивные модификации?
3. Как доказать, является изучаемая форма фенотипом или мутантом?
4. Что такое «норма реакции» организма? Какой она бывает?

5. Перечислите типы модификаций.
6. Каковы основные характеристики адаптивных модификаций?
7. Приведите примеры тератогенов. Почему тератогенные факторы наиболее опасны в критические периоды развития эмбриона?
8. Охарактеризуйте морфозы и фенкопии.
9. Дайте определение понятия «мутация».
10. Чем обусловлены генные мутации?
11. Какие типы генных мутаций вам известны?
12. Чем отличаются генные мутации от геномных?
13. Что вы знаете об общем уровне спонтанных мутаций у человека?
14. В чем сходство и различие спонтанных мутаций и индуцированных мутаций?
15. Охарактеризуйте особенности генотипической изменчивости, назовите ее виды.
16. Чем обусловлена комбинативная изменчивость?
17. Приведите классификацию мутагенных факторов среды.
18. Чем обусловлены: а) хромосомные мутации; б) геномные мутации?
19. Приведите классификацию хромосомных мутаций. Охарактеризуйте:
  - а) внутрихромосомные мутации; б) межхромосомные мутации.
20. Как называется организм с набором хромосом: а)  $2n-1$ ; б)  $2n+1$ ; в)  $3n$ ?
21. Мальчик родился с фенилкетонурией, но благодаря соответствующей диете развивался нормально. С какими формами изменчивости связаны его болезнь и выздоровление?
22. Все клетки больного мужчины имеют 47 хромосом за счет лишней X-хромосомы. Укажите название этой мутации, все возможные механизмы ее возникновения и вероятность передачи ее потомству.
23. Женщина, переболевшая во время беременности коревой краснухой, родила глухого сына. У нее и мужа слух нормальный, в родословной обоих супругов глухота не отмечена. Определите возможный механизм появления глухоты у ребенка, вероятность повторного рождения глухого ребенка в данной семье.
24. У пожилых супругов родился сын, гетерозиготный по гену дальтонизма. Что вы можете сказать о его кариотипе?

25. Владимир и Валерий – монозиготные близнецы. Елена и Светлана – тоже. Владимир женился на Елене, а Валерий – на Светлане. В обоих семьях родились сыновья. Будут ли они сходны друг с другом в такой же степени, как монозиготные близнецы?

26. Родители и их дочь страдают тучностью. Приемная дочь, выросшая в этой семье с младенчества, имеет повышенную массу тела, но в меньшей степени, чем родная дочь. И родители, и дочери ведут малоподвижный образ жизни. Родной сын, обучающийся в училище олимпийского резерва по специальности спортивная гимнастика, имеет нормальную массу тела. Чем объясняются различия массы тела у детей?

27. Две подруги выросли вместе в нормальных условиях. В возрасте 22 года обе вышли замуж за молодых здоровых мужчин. Одинакова ли вероятность рождения у них здоровых детей, если мать одной из девушек старше, чем мать другой на 18 лет?

28. Какие изменения произойдут в строении белка, если на участке гена ТААЦАААГААЦАААА между 10 и 11 нуклеотидами включить гуанин, а между 13 и 14 – цитозин? Как называются произошедшие мутации?

29. На участке гена, кодирующего полипептид, последовательность нуклеотидных оснований следующая: ГААЦГАТТЦГГЦЦАГ. Произошла инверсия на участке 2–7 нуклеотидов. Определите структуру полипептидной цепи в норме и после мутации.

30. В нуклеотидной последовательности гена АААГТТАААЦЦГАААГГЦ произошла замена гуанина на цитозин в 12 нуклеотиде, и гуанина на тимин – в 16. Какой должен быть участок белка в норме, а какой после изменения последовательности нуклеотидов?

## ГЛАВА 6

### НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

#### 6.1. Классификация наследственных болезней

*Наследственными называют такие болезни, причиной которых являются мутации.*

Термин «наследственные болезни» неадекватен термину «врожденные болезни». Под врожденными понимают такие состояния, которые существуют уже при рождении ребенка. Врожденные болезни могут быть обусловлены наследственными и ненаследственными факторами. К последним относятся все врожденные пороки, возникающие за счет тератогенного действия внешних факторов; врожденные инфекции. В то же время не все наследственные болезни являются врожденными (их, вероятно, около 50 %). Некоторые наследственные заболевания проявляются в детском (миопатия Дюшенна, муковисцидоз), другие в зрелом (миотоническая дистрофия, хорей Гентингтона) и даже в пожилом (болезнь Альцгеймера) возрасте. Термин «семейные болезни» также не является синонимом термина «наследственные болезни». Семейные болезни могут быть наследственными и ненаследственными. Этот термин лишь означает, что заболевание встречается среди членов одной семьи.

В связи со сложной природой наследственной патологии есть несколько вариантов ее классификации и с генетической, и с клинической точек зрения.

В основу генетической классификации наследственных болезней положен этиологический принцип, то есть тип мутаций и характер взаимодействия со средой. Всю наследственную патологию можно разделить на 5 групп:

- *генные болезни;*
- *хромосомные болезни;*
- *болезни с наследственной предрасположенностью;*
- *генетические болезни соматических клеток;*
- *болезни генетической несовместимости матери и плода.*

Каждая из этих групп, в свою очередь, подразделяется в соответствии с более детальной генетической характеристикой и типом наследования.

Клиническая классификация наследственных болезней не отличается от классификации болезней *по органному и системному*



принципу, т.е. наследственные болезни бывают: *нервные, нервно-мышечные, психические, болезни крови, опорно-двигательного аппарата, кожи, слуха, зрения и т.д.* Классификация по системному признаку относительна, поскольку только небольшое число наследственных болезней характеризуется избирательным поражением одной системы.

Классификация наследственных болезней по типу обмена веществ: *врожденные нарушения обмена углеводов, липидов, аминокислот и т.д.*

Многие наследственные болезни проявляются в виде *синдромов, т.е. устойчивого сочетания или комплекса патологических признаков, на первый взгляд, не взаимосвязанных.*

Наследственные болезни представляют собой *генетический груз* популяции. Его делят на:

- *сегрегационный*, т.е. тот, который получен человеком от предков («старые мутации»);
- *мутационный*, т.е. мутации генов и хромосом, возникающие заново в каждом новом поколении.

## 6.2. Генные болезни

*Генные болезни – это разнородная по клиническим проявлениям группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне.* Такие болезни называют еще *моногенными* или *менделирующими*, поскольку они наследуются в соответствии с законами Г.Менделя.

Мутации, вызывающие наследственные болезни, могут затрагивать структурные, транспортные белки, ферменты. Существует несколько уровней регуляции синтеза белков: транскрипционный, трансляционный, модификационный. Можно предположить, что на всех этих уровнях, которые обусловлены соответствующими ферментативными реакциями, могут возникать наследственные аномалии.

В настоящее время известно более 4 500 тыс. моногенных болезней, если рассматривать их с клинической точки зрения (а с генетической – их в несколько раз больше). Число генных болезней можно определить лишь ориентировочно, поскольку нет строгих критериев их диагностики ни с генетической, ни с клинической точек зрения.

Выделяют генные болезни с установленным первичным дефектом (примерно 10 % всех случаев) и болезни с неустановленным первичным дефектом (90 % всех случаев).

Распространенность генной болезни считается высокой, если ее частота среди новорожденных превышает 1:10 000, низкой, если данный показатель опускается до 1:100 000 новорожденных. В связи с большим числом форм генных болезней, их редкой встречаемостью, неполной диагностикой наследственной патологии, данные по распространенности наследственных болезней, в том числе и генных, носят отрывочный характер.

Специалисту в области коррекционной педагогики и психологии необходимо знать признаки генных болезней, особенно у детей младшего возраста. Это будет способствовать раннему распознаванию, направлению на медико-генетическое консультирование и разработке адекватных методов медико-психолого-педагогической коррекции, лечения и профилактики отклонений в развитии.

### 6.2.1. Классификация генных болезней

Общепринятой классификации генных болезней не существует, она условна и многокомпонентна. Исходя из генетического принципа генные болезни делят на группы согласно типам наследования, зависящим от локализации патологической мутации (аутосома или половая хромосома), от ее доминантности или рецессивности, а также от того, где она возникла (в ядерной ДНК или митохондриальной):

- *аутосомно-доминантные* (синдромы Марфана, Ваарденбурга, нейрофиброматоз Реклингаузена);
- *аутосомно-рецессивные* (муковисцидоз, синдром Ушера, синдром Барде-Бидля, большинство врожденных дефектов обмена: фенилкетонурия, галактоземия);
- *X-сцепленные доминантные* (витамин-D-резистентный рахит, синдром Ретта);
- *X-сцепленные рецессивные* (синдром Мартина-Белла, гемофилия, дальтонизм);
- *Y-сцепленные или голандрические* (гипертрихоз);
- *митохондриальные*.

Клинический принцип классификации генных болезней основывается на отнесении болезни к той или иной группе в зависимости от системы или органа, наиболее вовлеченных в патологический процесс. Различают следующие генные болезни: *нервные, нервно-мышечные, кожные, глазные, эндокринные, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, кро-*

*ви, мочеполовой системы, психические, желудочно-кишечного тракта, легких.*

Патогенетическая классификация генных болезней подразделяет их на три группы в зависимости от того, на что «направлено» основное патогенетическое звено:

- *наследственные болезни обмена веществ* (углеводный, аминокислотный, липидов, витаминов и др.);
- *врожденные пороки развития* (моногенной природы);
- *комбинированные состояния.*

### **6.2.2. Общие закономерности патогенеза генных болезней**

У человека описан ряд видов генных мутаций, обуславливающих наследственные болезни: *миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания и др.*

Генные мутации могут нарушать функции структурных, транспортных, эмбриональных белков, белков-ферментов.

Первичные эффекты мутагенных аллелей могут проявляться следующим образом:

- *отсутствие синтеза белка;*
- *синтез аномального по первичной структуре белка;*
- *количественно недостаточный синтез нормального белка;*
- *количественно избыточный синтез нормального белка.*

Отсутствие синтеза белка при развитии генной болезни встречается наиболее часто. В этом случае нарушается какой-то процесс нормального метаболизма клетки. Например, при фенилкетонурии в крови накапливается фенилаланин, поскольку он из-за отсутствия фермента фенилаланингидроксилазы не превращается в тирозин; мутации генов, определяющих синтез ферментов репарации ДНК, приводят к невозможности восстановления постоянно возникающих нарушений в структуре ДНК, что обуславливает развитие злокачественных новообразований (пигментная ксеродерма) и т.д.

Синтез аномального белка приводит к нарушению той системы (клетка, орган), функции которой в норме обеспечиваются данным белком. Например, замена аминокислоты валин на аминокислоту глутамин (миссенс-мутация) в белке, входящем в состав гемоглобина, приводит к изменению функциональных свойств гемоглобина, эритроциты приобретают серповидную форму, склеиваются, тромбируют капилляры, гемоглобин не может выполнять кислородацепторную функцию и развивается серповидно-клеточная анемия.

При синтезе уменьшенного количества нормального белка наряду с нормальным обменом веществ будут протекать и патологические процессы.

Патогенез генных болезней, связанных с количественно недостаточным синтезом нормального белка, отличается большой вариабельностью. Примером таких болезней является акаталазия.

Генных болезней, обусловленных избыточным количеством нормального белка, пока не установлено.

То есть, в основе развития генных наследственных болезней лежат нарушения на молекулярном уровне. Но главным звеном патогенеза многих генных болезней является клетка, так как точкой приложения первичного действия мутантного гена являются отдельные структуры клетки, разные при различных болезнях (мембраны, митохондрии и др.). Кроме того, может нарушаться скоординированность функций клетки. Далее мишенью патологического процесса служат различные органы. В организме, в целом, взаимосвязь патогенетических процессов проявляется сочетанно на молекулярном, клеточном и органном уровнях.

Таким образом, принципиальные звенья патогенеза генных болезней можно представить следующим образом: мутантный аллель ↓ !патологический первичный продукт (белок) ↓ цепь последующих биохимических реакций ↓ клетки ↓ органы ↓ организм.

Тяжесть и скорость развития болезни при прочих равных условиях (пол ребенка, одинаковая мутация) зависит от генотипа организма и условий среды. Патогенез любой наследственной болезни у разных индивидуумов сходен по первичным механизмам и этапам, но формируется строго индивидуально.

### **6.2.3. Главные черты клинической картины**

Несмотря на многообразие клинической картины генных болезней, имеются общие их черты. Это такие характеристики генных болезней, как: *особенности клинической картины, клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность.*

#### **6.2.3.1. Особенности клинической картины**

К таким особенностям относятся: *многообразие проявлений, варьирующий возраст начала болезни, хроническое течение болезни, тяжесть течения, обуславливающая инвалидность с детства и сокращенную продолжительность жизни.*

Симптоматика каждой генной болезни очень многообразна. Как правило, патологическим процессом затрагивается не одна система или орган. Например, при наследственных болезнях соединительной ткани нарушен синтез специфического для каждой болезни белка той или иной волокнистой структуры. Поскольку соединительная ткань есть во всех органах, то и многообразие клинической симптоматики при этих болезнях является следствием аномалии соединительной ткани. Так, при синдроме Марфана в патологический процесс вовлечены скелетно-мышечная система, глаза, сердечно-сосудистая система, наружные покровы, легкие, ЦНС; при синдроме Элерса-Данло – кожа, суставы, глаза, сердце, сосуды, мозг, зубы, грудная клетка.

Для генных болезней характерным является варьирующий возраст начала болезни. Клинические симптомы патологических нарушений могут выявляться в различные периоды онтогенеза, но чаще всего возраст реализации мутаций не превышает 20 лет; 25 % всех генных болезней развивается внутриутробно, т.е. является врожденной патологией. За первые 3 года жизни проявляется еще почти 50 % генных болезней. Около 10 % генных болезней развиваются в возрасте старше 20 лет. Например, хорей Гентингтона может начинаться в детском возрасте (описаны случаи начала заболевания в шестилетнем возрасте) и далее в любом возрасте, даже в 60-летнем (в среднем, возраст начала болезни – 38 лет). Причина варьирующего возраста начала генных болезней заключается в том, что функционирование каждого гена в норме начинается и заканчивается в определенное время онтогенеза и в определенных клетках. Поэтому эффекты мутантного гена начинают проявляться тогда, когда он должен начать функционировать, если бы был нормальным аллелем. Кроме того, причинами разного возраста начала одной и той же болезни могут быть индивидуальные характеристики генома больного.

Для генных болезней характерен затяжной характер течения болезни с рецидивами. Например, при фенилкетонурии прогрессирует умственная отсталость, гипомеланоз кожи и волос; нейрофиброматоз начинается с возникновения пигментных пятен, затем появляются нейрофибромы и далее – опухоли или костные изменения. Первичная биологическая основа такого течения генных болезней – это непрерывность функционирования патологического гена или отсутствие его продукта (белка). Затем присоединяются вторичные процессы, которые усиливают патологический процесс (воспаление, нарушенный обмен веществ).

Еще одна характерная черта большинства генных болезней – это тяжесть их течения, что приводит к инвалидизации в детском возрасте и сокращению продолжительности жизни.

### **6.2.3.2. Клинический полиморфизм**

*Клинический полиморфизм генных болезней проявляется в разных сроках начала заболевания, полноте и тяжести симптоматики (глубина патологического процесса), продолжительности болезни, степени инвалидности, в сроках сокращения продолжительности жизни, т.е. мутации одного и того же гена могут приводить к различным по тяжести формам болезни. Например, миопатия Дюшенна – тяжелая форма болезни, а миопатия Беккера – легкая, хотя генетически – это единая форма болезни, возникающая в результате мутации гена, контролирующего дистрофин.*

Клиническая картина генной наследственной болезни может зависеть:

#### **1. От особенностей генотипа организма:**

– геном в целом функционирует как хорошо скоординированная система и поскольку вместе с патологическим геном индивидум наследует от родителей комбинации других генов (гены-модификаторы), то они могут усиливать или ослаблять действие патологического гена;

– доза генов также может изменять картину болезни: например, гомозиготность по аутосомно-доминантным болезням определяет более тяжелую клиническую картину и даже летальный исход (ахондроплазия, синдром Элерса-Данло 1-го типа);

– гомо- и гетерозиготность патологического гена может влиять на течение болезни. Аутосомно-рецессивные болезни проявляются в полной мере при условии гомозиготности по мутантному аллелю. Но некоторые признаки заболевания (в легкой форме) могут проявляться и у гетерозигот, они могут усиливаться до клинической картины болезни: например, беременность у гетерозигот по  $\chi$ -талассемии приводит к развитию анемии.

#### **2. От условий внешней среды:**

В развитии генной болезни, как и любого наследственного признака, важен не только генотип, но и внешняя среда. Например, симптоматика фенилкетонурии у ребенка более тяжелая, если в эмбриональный период его развития в диете матери было много продуктов, богатых фенилаланином; обострение наследственных миодистрофий наблюдается после стрессов, охлаждений, переутомления;

клиническая картина гемофилии усиливается тем больше, чем больше было кровоизлияний в результате падений и травм и т.д.

### **6.2.3.3. Генетическая гетерогенность**

*Особенностью генных болезней (как и всех наследственных) является генетическая гетерогенность, т.е. одно и то же фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено мутациями в разных генах, контролирующими ферменты одного метаболического пути, или разными мутантными аллелями одного гена (множественные аллели). Например, для синдрома Элерса-Данло известно 11 форм, для нейрофиброматоза – 6 форм, обусловленных мутациями в разных генах.*

Большой генетической гетерогенностью характеризуется врожденная аутосомно-рецессивная форма глухоты, при которой различают не менее 35 генетически различных вариантов с фенотипически сходным проявлением.

Клинические проявления фенилкетонурии могут быть обусловлены мутациями 30 различных локусов. В гене муковисцидоза таких мутаций более 300 и т.д.

С молекулярно-генетической и биохимико-генетической точки зрения вполне объясним тот факт, что различные патологические гены могут иметь примерно одинаковый фенотип при клинической оценке. Конечный эффект поломки какого-либо процесса на клиническом уровне может быть обусловлен наследственным нарушением синтеза разных белков или разных вариантов одного и того же белка.

Расшифровка гетерогенности генных болезней осуществляется одновременно в двух направлениях – клиническом и генетическом. Общая задача сводится к выявлению корреляции между генотипом и фенотипом.

Генетическую гетерогенность наследственных болезней впервые описал и ввел этот термин С.Н.Давиденков в 30-х годах XX века. Большие перспективы в расшифровке наследственной гетерогенности генных болезней открываются в связи с применением молекулярно-генетических методов их прямого анализа с помощью ДНК-зондов.

## **6.3. Хромосомные болезни**

*Хромосомные болезни – это группа врожденных наследственных болезней, проявляющихся множественными пороками разви-*

*тия, различающимися по клинической картине, часто сопровождающимися тяжелыми нарушениями психического и соматического развития.*

*Этиологическими факторами* хромосомных наследственных болезней являются:

– *все виды хромосомных мутаций*, т.е. делеции, дупликации, инверсии, транслокации;

– *некоторые геномные мутации*: триплоидия, тетраплоидия, отдельные анеуплоидии (трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам и моносомия по X-хромосоме).

Хромосомные и геномные мутации объединяют общим термином «хромосомные аномалии».

В основу классификации хромосомных болезней положены тип геномной или хромосомной мутации и индивидуальность вовлекаемой в изменения хромосомы. По этому принципу хромосомные болезни делят на две группы:

– *болезни, вызванные изменением числа хромосом*;

– *болезни, обусловленные изменением структуры хромосом*.

Для точной диагностики хромосомной болезни необходимо определить:

– *тип мутации (хромосомная или геномная)*;

– *вовлеченную в процесс хромосому*;

– *форму (полная или мозаичная)*;

– *вид болезни (спорадический случай или наследуемая)*.

Дифференциация хромосомных болезней по клинической картине имеет вспомогательное значение, поскольку она затруднена из-за значительной общности нарушений развития при разных хромосомных аномалиях.

Хромосомные аномалии вызывают нарушение общего генетического баланса, скоординированности в работе генов и системности регуляции, сложившихся в процессе эволюции каждого вида. Тяжесть клинической картины при аномалиях хромосом зависит от:

– индивидуальности вовлеченной в аномалию хромосомы или ее участка;

– типа аномалии (трисомия, моносомия, полная, частичная);

– размера недостающего или избыточного генетического материала;

– генотипа организма;

– условий среды.



Степень отклонений в развитии организма при хромосомных болезнях зависит, таким образом, от качественной и количественной характеристики возникшей хромосомной аномалии.

Во-первых, это определяется выраженностью хромосомного дисбаланса, что проявляется в следующем:

- полные трисомии или моносомии переносятся тяжелее, чем частичные;
- полные формы хромосомных аномалий вызывают более серьезные отклонения, чем мозаичные формы;
- клинические проявления при нарушениях по половым хромосомам намного легче, чем при анеуплоидиях по аутосомам;
- полные моносомии по аутосомам у живорожденных не обнаружены.

Установлено при этом, что недостаток генетического материала вызывает более серьезные пороки развития, чем избыток.

Во-вторых, качественный, т.е. генный состав численно или структурно изменяющейся хромосомы является важнейшим фактором тяжести и спектра нарушений развития:

- полные трисомии у живорожденных наблюдаются только по тем аутосомам, которые богаты генетически неактивным гетерохроматином (8, 9, 13, 18, 21);
- полные тетра- и пентасомии, а также моносомия наблюдается у новорожденных только по X-хромосоме, поскольку в норме обычно остается функционирующей только одна X-хромосома, а остальные гетерохроматинизированы (тельца Барра);
- полные трисомии по Y-хромосоме встречаются у новорожденных, поскольку эта хромосома почти полностью состоит из гетерохроматина.

Главные эффекты хромосомных аномалий проявляются на всех стадиях онтогенеза в двух связанных между собой вариантах: летальности и врожденных пороках развития. Хромосомные болезни у живорожденных детей составляют лишь часть всех хромосомных аномалий, которые встречаются у человека с момента зачатия, а большая их часть прекращает развитие зародыша на ранних стадиях беременности, вызывая спонтанные аборт. Развитие хромосомных болезней начинается в раннем эмбриогенезе и продолжается в постнатальном периоде.

Хромосомные аномалии начинают проявляться уже на стадии зиготы и являются главным фактором внутриутробной гибели у человека: 30–40 % оплодотворенных яйцеклеток с хромосомными

аномалиями погибают до имплантации, в первом триместре беременности у 50 % спонтанных абортотворцев встречаются хромосомные аномалии, во втором триместре их число снижается до 25–30 %, а после 20-й недели – до 7 %.

Общим для всех форм хромосомных болезней является множественность поражения, что связано с нарушениями в генетической программе развития на самом раннем его этапе. Это врожденные пороки развития систем органов, черепно-лицевые дизморфии, замедленные внутриутробные и постнатальные рост и развитие, отставание психического развития, нарушения функций нервной, эндокринной, иммунной систем. При каждой форме хромосомных болезней наблюдается от 30 до 80 разных отклонений от нормы, перекрывающихся между формами, что обусловлено ранним и множественным поражением систем организма.

Для каждой хромосомной болезни характерен клинический полиморфизм, обусловленный генотипом организма и условиями среды. Вариации в проявлении патологии могут быть очень широкими: от летального эффекта до незначительных отклонений в развитии. *При любой хромосомной болезни выделяют три типа генетических эффектов:*

- *специфические эффекты* (например, специфический плач при синдроме «кошачьего крика»), которые связывают с изменением числа структурных генов, контролирующих синтез конкретных специфических белков;

- *полуспецифические эффекты*, которые при хромосомных болезнях могут быть обусловлены изменением числа генов и в норме представленных множеством копий (гены тРНК, рРНК, гистоновых и рибосомных белков, сократительных белков актина и тубулина, контролирующих ключевые этапы метаболизма клетки, процессов ее деления);

- *неспецифические эффекты* хромосомных аномалий, такие как выраженная умственная отсталость, сочетающаяся с дисплазиями, врожденные пороки развития и черепно-лицевые аномалии, которые связывают с изменением содержания гетерохроматина в клетке.

Хромосомные болезни не подчиняются менделевским закономерностям передачи заболевания потомству. В большинстве случаев они являются следствием мутации в половой клетке одного из родителей.

Хромосомные болезни могут быть унаследованы, если мутация имеется во всех клетках родительского организма. Большин-

ство наследуемых случаев хромосомных болезней обусловлены присутствием у здорового родителя робертсоновской транслокации или сбалансированных транслокаций между хромосомами и инверсий.

Патогенез хромосомных болезней не ясен даже в общих чертах. Не разработана общая схема развития сложных патологических процессов, обусловленных хромосомными аномалиями и приводящих к появлению сложнейших фенотипов хромосомных болезней. Не выявлено ключевое звено в развитии хромосомной болезни ни при одной форме.

Частота хромосомных болезней у новорожденных 7:1 000–8:1 000. Число описанных типов хромосомных аномалий приближается к 1 000. Из них более 100 форм имеет клинически очерченную картину и называется *синдромами*. Синдромы, обусловленные геномными мутациями, составляют 95 % всех случаев, из них 75 % – синдром Дауна. На синдромы, связанные с хромосомными мутациями, приходится 5 % всех случаев.

Возникновение хромосомных болезней зависит от возраста родителей. Например, суммарный риск иметь ребенка с трисомией 13, 18 или 21 аутосомы для женщин в возрасте 45 лет и старше в 60 раз превышает цифры риска для женщин в возрасте 19–24 года. И наоборот: X-моносомии чаще появляются у молодых матерей.

#### **6.4. Болезни с наследственной предрасположенностью**

*Болезнями с наследственной предрасположенностью называют болезни, развитие которых определяется взаимодействием наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов среды.*

Для проявления болезней с наследственной предрасположенностью необходимо конкретное сочетание наследственных факторов и внешних факторов.

В основе наследственной предрасположенности к болезням лежит генетическая уникальность организма, обусловленная широким генетическим полиморфизмом популяций человека по ферментам, структурным и транспортным белкам, что определяется многообразием аллелей значительного числа генов (например, гены  $\beta$ - и  $\chi$ -полипептидов гемоглобина насчитывают более 100 аллелей). Генетическая индивидуальность проявляется в разнообразных вариациях строения органов, физиологических функций, биохими-

ческих реакций и, как следствие, в особенностях индивидуальных реакций организма на окружающую среду. Предрасположенность к болезни проявляется в изменении нормы реакции организма на действие факторов внешней среды (например, у лиц с наследственной предрасположенностью к сахарному диабету изменена норма реакции на крахмал и сахар, т.е. обычные пищевые вещества).

Понимание этиологии и патогенеза болезней с наследственной предрасположенностью сложно, поскольку их развитие – результат весьма разнообразных взаимодействий отдельных или многих генов с очень специфическими факторами среды.

Болезни с наследственной предрасположенностью характеризуются разной степенью выраженности, что отражает разные уровни накопления факторов предрасположенности и комбинацию их с разными по степени и направлению воздействия факторами среды (стресс, климатические условия, лекарственные препараты, инфекции, пищевые добавки и т.д.). Сумма эффектов многих генетических и средовых факторов обуславливает для каждого индивидуума определенную вероятность заболеть конкретной болезнью. При слабой наследственной предрасположенности и небольших воздействиях среды организм поддерживает гомеостаз и болезнь не развивается, при усилении воздействия вредных факторов среды определенное количество лиц заболевает. При большой степени наследственной предрасположенности одни и те же факторы среды приводят к большому числу заболевших.

Для болезней с наследственной предрасположенностью характерны различие в их проявлении и тяжести течения в зависимости от пола и возраста и повышенная частота в определенных семьях.

В зависимости от того, с мутациями или с сочетанием нормальных аллелей преимущественно связана наследственная предрасположенность, выделяют *моногенную или полигенную предрасположенность к болезням*.

Для моногенных болезней установлено, что предрасположенность к таким болезням определяется одним геном, для патологического проявления мутации которого необходимо действие внешнесредового фактора, обычно точно идентифицирующегося и по отношению к данной болезни специфического.

Эти болезни наследуются в соответствии с законами Г. Менделя, в основном, по аутосомно-рецессивному или Х-сцепленому рецессивному типу. Для них характерна варьирующая пенетрантность и экспрессивность.

Моногенные заболевания с наследственной предрасположенностью относительно немногочисленны. Они рассматриваются как наследственно обусловленные патологические реакции на действие различных внешних факторов (химических, физических, биологических), в основе которых лежит наследственная недостаточность некоторых ферментов.

Например, существует наследственно обусловленная непереносимость сульфаниламидных препаратов, проявляющаяся в гемолизе эритроцитов; повышение температуры при применении общих анестезирующих средств; у генетически чувствительных индивидуумов нежелательные реакции могут вызвать некоторые компоненты пищи и пищевые добавки; известна непереносимость рядом людей лактозы (молочного сахара). Встречается также наследственная патологическая реакция на такие физические факторы, как тепло, холод, солнечный свет, на ряд факторов биологической природы – бактериальных, вирусных, вакцин.

В основе полигенных болезней с наследственной предрасположенностью лежит комбинация многих генов (каждый из которых в отдельности может быть нормальным) во взаимодействии со многими факторами среды. Такие болезни называют еще мультифакториальными. Соотносительная роль наследственности и среды в развитии разных болезней с наследственной предрасположенностью не одинакова не только для определенной болезни, но и для каждого больного. Полигенная природа болезни с наследственной предрасположенностью подтверждается с помощью генеалогического, близнецового, популяционно-статистического методов.

Общими признаками мультифакториальных болезней являются: высокая частота среди населения; выраженный клинический полиморфизм; сходство клинических проявлений у родственников; возрастные и половые отличия; несоответствие закономерностей наследования простым менделевским моделям.

Распространенность мультифакториальных болезней в разных популяциях человека может значительно варьировать, что связано с различием генетических и средовых факторов.

Болезни с наследственной предрасположенностью с определенной долей условности можно разделить на следующие основные группы:

– *врожденные пороки развития* (врожденные пороки сердца, пороки развития почек, черепно-мозговая или спинно-мозговая грыжа, расщелина губы и неба, гидроцефалия, вывих бедра и др.);

– *распространенные нервно-психические болезни* (шизофрения, эпилепсия, рассеянный склероз, маниакально-депрессивный психоз и т.д.);

– *распространенные соматические болезни среднего возраста* (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, ревматизм и др.).

### ***Вопросы и задания для самоконтроля***

1. Какие болезни называют наследственными?
2. Приведите классификацию наследственных болезней:  
а) генетическую; б) клиническую.
3. Чем обусловлены генные болезни?
4. Приведите примеры болезней с наследственной предрасположенностью.
5. Поясните термины «наследственная болезнь», «семейная болезнь».
6. Закономерностями патогенеза наследственных болезней являются клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность. Что это значит?
7. Как часто встречаются генные болезни среди населения?
8. Каковы генотипы здоровых родителей, если у них родился ребенок с фенилкетонурией?
9. Приведите примеры наследственных болезней с: а) аутосомно-доминантным; б) аутосомно-рецессивным; в) Х-сцепленным рецессивным наследованием.
10. Определите вероятность рождения больного ребенка женщиной, имеющей больных гемофилией сына и брата, если ее муж здоров?
11. Как проявляется действие мутантного гена при моногенной патологии?
12. Чем обусловлен: а) клинический полиморфизм; б) генетическая гетерогенность моногенной наследственной патологии?
13. Каково соотношение по полу среди больных с аутосомно-доминантным типом наследования?
14. Повышена ли вероятность рождения больного ребенка у здоровых родственников из семьи с аутосомно-доминантным типом наследования?

15. Чем можно объяснить рождение ребенка с аутосомно-доминантным заболеванием у двух здоровых родителей?
16. У кого чаще выявляются заболевания с аутосомно-рецессивным типом заболевания: у мальчиков или девочек?
17. Чем отличаются Х-сцепленные типы наследования от аутосомных?
18. Какие виды хромосомных аномалий не встречаются у живорожденных детей?
19. В каких возрастных интервалах резко повышен риск рождения ребенка с хромосомными аномалиями?
20. Что является этиологическим фактором хромосомных болезней?
21. Какие хромосомные болезни – обусловленные недостатком генетического материала или его избытком – имеют более тяжелые клинические проявления?
22. Перечислите клинические проявления, характерные для хромосомных болезней.
23. Как частота хромосомных болезней зависит от возраста родителей и почему?
24. Какие болезни называют мультифакториальными?
25. Приведите примеры болезней с наследственной предрасположенностью (моногенных и мультифакториальных).
26. Каковы этиологические генетические факторы болезней с наследственной предрасположенностью?

## ГЛАВА 7

### ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

#### 7.1. Врожденные дефекты обмена

К генным болезням у человека относятся многочисленные болезни обмена веществ, вызываемые биохимическими мутациями. Открытие биохимических мутаций принадлежит английскому врачу А.Гэрроду (1908 г.). Он обнаружил связь между действием гена и реакциями обмена веществ. Гэррод пришел к выводу, что повреждение на генетическом уровне приводит к развитию наследственных болезней обмена веществ и назвал их «врожденными ошибками метаболизма». В связи с тем, что причиной подобных болезней являются ферментные нарушения, такие болезни называют еще энзимопатиями.

В основе энзимопатий лежат или изменения активности фермента, или снижение интенсивности его синтеза, что приводит к нарушению соответствующего этапа в цепи метаболических реакций. Большинство из энзимопатий наследуется по рецессивному типу.

В зависимости от характера нарушения обмена веществ в клетках, среди энзимопатий выделяют следующие формы:

- *наследственные дефекты обмена аминокислот* (фенилкетонурия и др.);
- *наследственные дефекты обмена углеводов* (галактоземия и др.);
- *наследственные дефекты обмена липидов* (сфинголипидозы и др.);
- *наследственные дефекты обмена витаминов* (гомоцистинурия и др.);
- *наследственные дефекты обмена пуриновых и пиримидиновых оснований* (синдром Леша-Найяна и др.);
- *наследственные дефекты биосинтеза гормонов* (адреногенитальный синдром и др.);
- *наследственные дефекты ферментов эритроцитов* (гемолитические анемии и др.);
- *наследственные дефекты обмена соединительной ткани* (мукополисахаридозы, болезнь Марфана и др.);
- и другие.

Данная классификация в определенной мере относительна.



Биохимический патогенез энзимопатии определяется значением фермента в данном метаболическом пути, характером его функционирования.

### 7.1.1. Наследственные болезни аминокислотного обмена

Наследственные *аминоацидопатии* (дефекты обмена аминокислот) составляют самую большую группу наследственных дефектов обмена. И хотя каждая из них встречается достаточно редко (1:20 000 – 1:100 000), в сумме они составляют значительную часть дефектов обмена.

Одна из аминоацидопатий – *фенилкетонурия*. Частота фенилкетонурии в большинстве европейских стран составляет 1 на 10 000 новорожденных, в Республике Беларусь – 1 на 5 600.

Она впервые была описана в 1934 г. А.Феллингом. Фенилкетонурия – аутосомно-рецессивное заболевание. У больных нарушено превращение аминокислоты фенилаланина в тирозин из-за снижения активности фермента фенилаланингидроксилазы. Концентрация фенилаланина в организме значительно увеличивается. Фенилаланин затем превращается в фенилпировиноградную кислоту, которая является нейротропным ядом и нарушает формирование миелиновой оболочки вокруг аксонов в ЦНС. Фенилкетонурия связана с мутацией гена, расположенного в длинном плече 12 хромосомы (12q22-24).

Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые недели развиваются клинические проявления: повышенная возбудимость, судорожный синдром, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, тремор, характерный «мышинный» запах. Позже развивается микроцефалия, умственная отсталость, которая может достигать тяжелой степени. Снижение уровня тирозина ведет к нарушению образования меланина. Поэтому большинство больных фенилкетонурией – блондины со светлой кожей и голубыми глазами (из-за нарушения пигментации кожных покровов, волос, радужной оболочки глаз).

Диагноз заболевания ставится на основании клинических данных и результатов биохимического исследования: в моче определяется уровень фенилпировиноградной кислоты, а в крови – уровень фенилаланина. Ранняя диагностика фенилкетонурии (в первые дни жизни) и профилактическое лечение, т.е. диета с низким содержанием фенилаланина предупреждают развитие клинической картины болезни.

Еще одним примером болезней аминокислотного обмена (и обмена витаминов) является *гомоцистинурия*. Это аутосомно-рецессивное заболевание. Возникает оно вследствие недостаточности фермента, осуществляющего синтез цистатионина из гомоцистина и серина, из-за мутации локуса 12q22.3. В результате у больного создается избыток метионина и гомоцистина и, как следствие, страдает обмен в соединительной ткани и головном мозге. Клиническая картина гомоцистинурии у разных больных различна, что связано с генетической гетерогенностью данной болезни. Характерны поражения глаз, изменения скелета, умственная отсталость и др.

### 7.1.2. Нарушения обмена углеводов

Наследственные дефекты обмена углеводов могут быть обусловлены:

- мутациями генов, контролирующих ферменты, которые расщепляют моносахариды, поступающие с пищей;
- мутациями генов, контролирующих ферменты, расщепляющие полисахариды, которые образуются в организме.

Углеводы входят в состав ряда биологически-активных веществ (гормонов, ферментов), мукополисахаридов, выполняющих энергетическую и структурную функции.

Примером нарушения углеводного обмена является *галактоземия*, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связана с мутацией локуса 9p13. Частота патологии составляет 1:16 000. Один из путей обмена моносахаридов в организме – это превращение галактозы в глюкозу. Галактоза является составной частью молочного сахара лактозы, при гидролизе которого образуется в пищеварительном тракте. Галактоза превращается в глюкозу с помощью фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы. При низкой активности этого фермента или ее отсутствии в результате мутации соответствующего гена происходит накопление галактозо-1-фосфата, оказывающего токсическое действие на функцию печени, мозга, хрусталика глаза.

Симптомы болезни появляются у новорожденных после приема молока с первых дней жизни. Это расстройства пищеварения, интоксикация (рвота, понос, обезвоживание); развивается гипотрофия, появляются признаки печеночной недостаточности, умственной недостаточности; обнаруживается катаракта.

Наиболее точным методом диагностики галактоземии является исследование в эритроцитах фермента галактозо-1-фосфатури-

дилтрансферазы, галактозы в крови и моче. Использование соответствующей диеты, в которой предусмотрено исключение молочного сахара, т.е. источника галактозы, дает возможность нормально развиваться больному ребенку. А в дальнейшем, с возрастом, появляется другой метаболический путь превращения галактозы в глюкозу – при участии фермента гексозо-1-фосфат-уридилтрансферазы. У новорожденных и детей раннего возраста активность этого фермента недостаточна для обеспечения компенсаторного эффекта при блокаде основного метаболического пути.

Еще одним примером наследственных дефектов обмена углеводов являются *мукополисахаридозы*. Первые сведения о них появились в 1900 г., а еще раньше это заболевание было известно под названием «гарголизм», оно произошло от французского слова «gargoline», которым называли уродливые фигуры, украшающие собор Парижской Богоматери. Это группа наследственных дефектов метаболизма гликозаминогликанов, что связано с недостаточностью лизосомальных ферментов, в норме катализирующих непрерывный процесс расщепления гликозаминогликанов. Это приводит к тому, что патологические продукты обмена откладываются в соединительной ткани, печени, селезенке, роговице, центральной нервной системе. При мукополисахаридозах поражаются опорно-двигательный аппарат (короткая шея и туловище, деформация костей), внутренние органы (пороки сердца, увеличена печень и селезенка), нервная система (отстает нервно-психическое развитие), глаза (снижено зрение, помутнение роговицы) и др.

Всего выделяют 8 основных типов мукополисахаридозов в зависимости от снижения активности разных ферментов и особенностей клинической картины. Для определения типа заболевания проводят биохимические исследования кислых гликозаминогликанов в крови и моче больных.

При лечении мукополисахаридозов используют диетотерапию, физиопроцедуры, гормональные, сердечно-сосудистые средства.

Один из типов мукополисахаридозов – синдром Гурлера, связанный с мутацией локуса 4p16.3. Тип наследования синдрома – аутосомно-рецессивный.

При данном синдроме наблюдается отставание в росте, деформация скелета, черепно-лицевые дизморфии, кардиомегалия, помутнение роговицы, контрактуры крупных сосудов, умственная отсталость. Больные погибают в возрасте до 10 лет.

### 7.1.3. Сфинголипидозы: болезнь Тей-Сакса

*Сфинголипидозы* – это один из типов наследственных болезней обмена липидов, при которых происходит накопление липидов в клетках различных тканей вследствие недостаточности ферментов, катализирующих расщепление сфинголипидов.

Сфинголипиды являются важнейшими структурными компонентами клеточных мембран, в частности, миелиновых оболочек нервных волокон. Поэтому нарушение постоянно протекающего их обновления в организме и их распада в лизосомах клетки, приводит к поражению большинства жизненно-важных органов.

Примером сфинголипидозов является *амавротическая идиотия* или *болезнь Тей-Сакса*. Это аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в результате мутации локуса 15q23-q24, что приводит к резкому увеличению в клетках мозга, печени и селезенки липида ганглиозида из-за дефицита гексозаминидазы А в организме.

Болезнь проявляется к 3-4 месяцу жизни. Ребенок становится менее активным, безразличным к окружающим, теряет приобретенные навыки. Задержка психического развития приводит к снижению интеллекта до степени идиотии. Развивается гипотония мышц, позднее возникает полная обездвиженность. К концу первого года жизни наступает слепота из-за атрофии зрительных нервов. Смерть наступает в 3-4 года.

Диагноз основывается на определении активности гексозаминидазы и типичных изменениях глазного дна.

## 7.2. Наследственные болезни нервно-мышечной системы

Эта группа болезней характеризуется дистрофическими поражениями мышечной ткани, изменениями периферических нервов и нередко – спинного мозга.

К наследственным нервно-мышечным заболеваниям относят *прогрессирующие мышечные дистрофии*, которые делят на две группы:

- а) первичные, при которых первой поражается мышечная ткань, а затем нервная система;
- б) вторичные, развивающиеся после дегенеративных изменений в периферической нервной системе.

Для каждой болезни характерен выраженный клинический полиморфизм по тяжести проявлений, времени их начала, скорости прогрессирования болезни, последовательности поражения

мышц. Помимо клинической картины они различаются и типом наследования.

Проявляются нервно-мышечные заболевания в виде мышечной слабости, повышенной мышечной утомляемости, низкого мышечного тонуса с дальнейшим развитием мышечной атрофии, в основе которой лежат нарушения обмена веществ в мышцах, что приводит к перерождению мышечных волокон и замещению их соединительной тканью. При диагностике нервно-мышечных заболеваний учитывают локализацию ведущего двигательного дефекта, тип наследования, возраст появления первых признаков заболевания, преимущественную локализацию поражения скелетных мышц, течение заболевания (быстро прогрессирующее, медленно прогрессирующее).

У детей чаще всего встречаются *миопатии*, т.е. заболевания, при которых отмечается прогрессирующая атрофия мышц. Одна из наиболее распространенных форм – это *миопатия Дюшенна*. Встречается только у мальчиков с частотой 1:3 000 живорожденных детей. Впервые это заболевание описано в 1968 г. Миодистрофия Дюшенна – X-сцепленное рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене, ответственном за синтез белка дистрофина. Ген дистрофина локализован в коротком плече X-хромосомы. Это самый длинный ген из всех изученных, он включает  $2 \times 10^6$  пар нуклеотидов. Этот белок находится в больших количествах в области сарколеммы, поддерживая, вероятно, целостность мембраны. Структурные изменения в сарколемме приводят к дегенерации цитоплазматических компонентов, усиленному выходу  $K^+$  внутрь волокон, что вызывает гибель миофибрилл.

Начальные симптомы болезни появляются еще до 2-х лет (дети позже начинают ходить, не бегают), более выраженные симптомы возникают в 2–4-летнем возрасте (специфическая утиная походка, псевдогипертрофия икроножных мышц). Процесс атрофии мышц приобретает восходящее направление: мышца бедра ↓ тазовый пояс ↓ плечевой пояс ↓ руки. К 13–15 годам больные, как правило, полностью обездвижены. Развивается атрофический процесс и в сердце (кардиомиопатия), нарушается моторика желудочно-кишечного тракта. У больных детей снижен интеллект (в основном незначительно). Интеллектуальное недоразвитие сопровождается чаще всего значительным отставанием в формировании речи. Корреляции между тяжестью мышечного дефекта и степенью снижения интеллекта нет. На последней стадии развивается атрофия

мышц лица, глотки и дыхательных мышц. Смерть наступает на втором-третьем десятилетии жизни, чаще всего от острой сердечной недостаточности или пневмонии.

При диагностике миодистрофии Дюшенна исследуют дистрофин в мышечной ткани, активность в сыворотке крови одного из ферментов мышечной ткани – креатинфосфогеназы, проводят электромиографию, молекулярно-генетическими методами выявляют мутации в гене, контролирующем синтез белка дистрофина.

Профилактика заболевания заключается в выявлении гетерозиготных носительниц мутантного гена, у 70 % которых могут присутствовать более или менее выраженные симптомы миодистрофии Дюшенна.

Данное заболевание поддается лечению с помощью генной терапии: больным детям вводят мышечные клетки (миобласты), полученные из биопсий здоровых доноров и выращенные при определенных условиях. В мышцах больного донорские клетки сливаются с клетками пациента и возникают мышечные волокна с полным набором генов.

### 7.3. Генетика сенсорных нарушений

Глаз человека развивается из участка эктодермы, дающей начало и головному мозгу, поэтому зачастую развивается сложный дефект интеллекта и сенсорных систем.

Сочетание дефектов зрения и слуха обуславливает слепоглухоту (1,2 % глухих – слепые). Наблюдается, например, при синдроме Ушера.

Сложный дефект зрения и интеллекта включает слепоту или слабовидение и умственную отсталость (у 5 % детей с умственной отсталостью обнаруживается слепота, а у 47 – слабовидение).

Генетически обусловленные первичные дефекты сенсорной сферы без соответствующей коррекции приводят к возникновению вторичных и третичных нарушений развития. Важную роль играет в этом степень выраженности сенсорных нарушений.

При сенсорных дефектах возникают:

- *отсутствие речи*, что нарушает интеллектуальное и эмоциональное развитие ребенка;
- *нарушения психических процессов*;
- *задержка развития навыков общения*;
- *нарушения формирования предметных представлений*.

Общим при недостаточности сенсорной сферы является: пониженный фон настроения, астенические черты, аутизация.

Среди коррекционных мероприятий большое место принадлежит стимуляции развития остаточного слуха и зрения.

Кроме того, при поражении слуха для формирования речи используют зрительный, двигательный и тактильный анализаторы. При потере зрения процесс речевого общения со взрослым позволяет ребенку быстрее овладеть предметным опытом.

### 7.3.1. Моногенные нарушения зрения

Ведущую роль в развитии дефектов зрения играют генетические факторы: 75 % случаев слепоты у детей наследственно обусловлены.

Поражение органа зрения во внутриутробном периоде развития наиболее часто возникает на 3–7 неделях беременности, когда происходит закладка зрительного анализатора, а также на 6–9 месяцах, когда заканчивается его морфологическая дифференцировка.

Нарушение зрения возникает при многих хромосомных и генных болезнях.

Примерами моногенных нарушений зрения являются: *катаракта, пигментный ретинит, ретинобластома*.

*Катаракта* или *помутнение хрусталика* наблюдаются, например, при *синдроме Маринеску-Съегрена*. Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Оно характеризуется сложной структурой дефекта, сочетанием зрительной патологии и интеллектуальными, двигательными, речевыми и другими нарушениями. Одно из основных характерных признаков синдрома – это врожденная двусторонняя катаракта, которая в течение первых 2-3 лет жизни видоизменяется, переходя от зональной к полной. Синдром проявляется рано, часто с первого года жизни.

Врожденная катаракта (двухсторонняя, полная или частичная) также является одним из признаков синдрома *Халлермана* – заболевания с предполагаемым аутосомно-рецессивным типом наследования. Данный синдром сочетается с черепно-лицевыми аномалиями, аномалиями зубов, отставанием в росте, гипотрихозом, атрофией кожи, двусторонним микрофтальмом, умственной отсталостью.

Нередко врожденная полная катаракта встречается при синдроме Конради Хюнерманна, представляющем сочетание костных,

глазных и висцеральных аномалий. У детей отмечается общая слабость, отставание в росте и массе.

Ранние катаракты могут наблюдаться при таких болезнях обмена веществ, как галактоземия, алкаптонурия, альбинизм.

*Пигментный ретинит* – это заболевание, характеризующееся скоплением гранул пигмента на периферии сетчатки. Поражение глаз, как правило, двухстороннее. Заболевание может быть обусловлено генными мутациями с аутосомно-рецессивным, аутосомно-доминантным и Х-сцепленным типом наследования, т.е. генетически гетерогенно. Кроме того, пигментный ретинит может быть обусловлен вирусными инфекциями матери во время беременности (синдром врожденной краснухи). Встречается заболевание с частотой 1:2 000–1:7 000. Наследственный пигментный ретинит характеризуется прогрессирующим снижением зрения вплоть до слепоты. Наиболее частая форма (80 % всех случаев данной формы патологии) – аутосомно-рецессивная, начинается на втором десятилетии жизни и обуславливает значительное снижение зрения к 50 годам. Аутосомно-доминантная форма тоже начинается на втором десятилетии жизни, но прогрессирует медленно: центральное зрение может сохраняться до 60–70 лет. Х-сцепленная рецессивная форма пигментного ретинита – наиболее тяжелая: полная потеря зрения наступает на четвертом десятилетии жизни. Первые симптомы пигментного ретинита – снижение ночного зрения и сужение полей зрения.

Пигментный ретинит может сочетаться с миопией, глаукомой, отслойкой сетчатки, микрофтальмией и другими симптомами. В настоящее время нет способов лечения дегенерации сетчатки. Ранний диагноз важен для сохранения оптимально возможного зрения.

*Ретинобластома* – это злокачественная опухоль глаза; развивается в сетчатке. Она может возникать спорадически или может быть наследственной. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Ретинобластома обусловлена делецией длинного плеча 13 хромосомы (13q14). Около 60 % ретинобластом – это неврожденные и односторонние опухоли, 15 % – врожденные и двусторонние. Наиболее часто ретинобластома диагностируется в 2 года. Частота – 1:20 000 детей. Заболевание одинаково часто встречается как среди мальчиков, так и среди девочек. Симптомы ретинобластомы – потеря зрения (выявляется редко, поскольку маленькие дети не в состоянии оценить его развитие), косоглазие, боли, вызванные повышением внутриглазного давления.



### **7.3.2. Наследственная моносимптоматическая (изолированная) глухота и тугоухость**

По степени выраженности различают два вида нарушений слуховой функции:

- *глухота*;
- *тугоухость*.

Все причины и факторы, вызывающие патологию слуха или способствующие ее развитию, можно разделить на три группы:

- наследственного происхождения; они приводят к изменениям в структурах наследственной глухоты или тугоухости, которая может быть как врожденной, так и выявляться после рождения;
- экзогенные внутриутробные воздействия на орган слуха плода, которые вызывают появление врожденной тугоухости;
- факторы, действующие на орган слуха здорового от рождения ребенка в один из периодов его развития и приводящие к возникновению глухоты или тугоухости.

Нарушение слуха в зависимости от патогенеза (развития болезни) может иметь *нейросенсорный* или *кондуктивный* характер.

При нейросенсорном нарушении отмечается патология звуковоспринимающего аппарата, т.е. чувствительных клеток улитки, слухового нерва и мозговых структур.

При кондуктивной глухоте или тугоухости нарушение охватывает звукопроводящую систему (наружное, среднее ухо).

Выявившийся в доречевом периоде развития дефект слуха препятствует развитию речи ребенка или ведет к ее неправильному формированию, а также влияет на общее психическое развитие маленьких детей. Поэтому большое значение приобретает проблема профилактики нарушения психического развития при нарушениях слуха. Но выбор правильной профилактической тактики невозможен без точного диагноза заболевания в каждом конкретном случае.

В настоящее время более 6 % населения земного шара страдает нарушениями слуха. По данным разных авторов, частота генетических нарушений слуха колеблется от 36 до 85 % всех случаев. По времени выявления наиболее часто генетические нарушения слуха бывают врожденными, а по характеру – нейросенсорными.

Семейные формы нарушения слуха составляют 25–30 % от всех случаев.

В зависимости от типа наследования и клинической картины выделяют 16 форм моносимптоматических нарушений слуха и не-

сколько сотен редких синдромов, составляющих 30 % от всех случаев глухоты (тугоухости).

Генетические дефекты слуха могут наследоваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному, сцепленному с полом типу.

Аутосомно-доминантная глухота бывает двусторонней и делится на два типа:

- детская, возникающая до 15 лет;
- взрослая, развивающаяся в более позднем возрасте.

Аутосомно-рецессивная потеря слуха, которая чаще носит врожденный характер, не может прогрессировать. Степень нарушений обычно значительна. Среди выраженных дефектов слухового восприятия у детей чаще всего встречается глухота и тугоухость с аутосомно-рецессивным типом наследования – 80 %. Дефект слуха с аутосомно-доминантным типом наследования встречается примерно в 4 раза реже – 18,6 %. На рецессивный X-сцепленный тип наследования приходится 1,2 %.

#### **7.4. Генетические основы речевых расстройств**

Речь – сложившаяся исторически в процессе материальной преобразующей деятельности людей форма общения, опосредованная языком.

При нормальном развитии человека становление речи и формирование коммуникативного поведения тесно взаимосвязаны.

Нарушение речи – это отклонение от нормы, принятой в данной речевой среде. Для нормального развития речи у ребенка необходимы:

- нормальное созревание и функционирование корковых центров;
- сохранность анатомических и функциональных структур периферической нервной системы;
- отсутствие нарушений органов речи и голосообразования;
- сохраненный слух;
- нормальное зрение;
- эмоционально-положительное общение с окружающим миром.

Основные параметры становления речи у детей во многом зависят от наследственных факторов.

Более сложная речевая деятельность также генетически обусловлена, но больше зависит от средовых факторов, чем от формирования морфологических структур. Это справедливо и в отношении других сложных психических функций. Мультифакториаль-

ность речевых систем обуславливает и мультифакториальность их расстройств.

Известно большое число генных и хромосомных синдромов, при которых расстройство речи – один из симптомов.

Поэтому при логопедическом обследовании необходимо обращать внимание на особенности фенотипа ребенка: имеется ряд наследственных болезней, где речевые расстройства сочетаются с различными особенностями лица и головы.

Возможно также моногенное (менделевское) наследование некоторых расстройств речи.

К дефектам речи относятся, в частности, *ринолалия и заикание*.

*Ринолалия связана с нарушением звукопроизношения и голосообразования.* Ее причина – расщелина неба, которая встречается в сочетании с расщелинами губы. Среди новорожденных с расщелинами губы и неба преобладают мальчики – 1:1 265 новорожденных, тогда как частота аномалии у девочек – 1:1 695. У мальчиков к тому же встречаются, как правило, более тяжелые формы патологии. В ряде случаев расщелина губы и неба не является изолированным пороком у ребенка. Описано более 150 синдромов, одно из проявлений которых – расщелина неба. Расщелины губы и неба встречаются при аномалиях 50 % хромосом: 1, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 18, 21 и X. Возможны моногенное и мультифакториальное наследование.

Нарушения речи у детей с врожденными расщелинами губы и неба могут способствовать и развитию неврозов. Отрицательно отражается на развитии психики и, в частности, на интеллекте ребенка отсутствие педагогической помощи и неблагоприятная ситуация развития. Поэтому очень важны ранние операции и создание условий, в которых ребенок не чувствовал бы своего дефекта.

*Заикание* встречается у 2–4 % всех детей, значительно преобладая у мальчиков; обнаруживается в большинстве случаев в возрасте 2–4 лет.

Клинико-генеалогические исследования выявили большую частоту родственников-заик у женщин, страдающих заиканием по сравнению с мужчинами. И хотя нельзя исключить объяснение этого феномена однолокусным, т.е. моногенным наследованием, предполагается полигенная модель передачи заболевания с разными пороговыми значениями у мужского и женского пола, причем более высокий порог характерен для женщин. Явной картины менделевского расщепления не наблюдается. Заикание не сцеплено с X-хромосомой, поскольку возможна передача расстройства речи от отца к сыну.

Заикание выявляется и при хромосомных, и при генных болезнях. Например, при трисомии-Х, нейрофиброматозе недоразвитие речи – более глубокий дефект, чем интеллектуальный. В некоторых случаях, наоборот, более глубоким является интеллектуальный дефект. Это необходимо учитывать при разработке адекватных методов коррекции и компенсации нарушения речи.

### ***Вопросы и задания для самоконтроля***

1. Какие врожденные дефекты обмена вы знаете?
2. Охарактеризуйте следующие врожденные дефекты обмена: фенилкетонурия, галактоземия, синдром Гурлера, болезнь Тей-Сакса.
3. Каковы диагностические критерии: а) фенилкетонурии; б) галактоземии; в) синдрома Гурлера; г) гомоцистинурии?
4. На основании каких критериев ставится диагноз мышечной дистрофии Дюшенна?
5. Какие синдромы, ассоциирующиеся с нарушением слуха, наследуются по аутосомно-доминантному типу?
6. При каком синдроме дефект слуха сочетается с прогрессирующим снижением зрения вследствие пигментного ретинита?
7. При каких синдромах одним из проявлений является: а) катаракта; б) подвывих хрусталика; в) врожденная глаукома; г) помутнение роговицы; д) птоз; е) анофтальмия?
8. Какие нарушения речи могут выявляться?
9. Наследуется ли заикание?
10. Амовратическая идиотия Тей-Сакса – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Первый ребенок (мальчик) в семье супругов умер от этой болезни. Какова вероятность, что ребенок, которому предстоит родиться, будет болен?
11. Одна из форм миопатии является заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. Какова вероятность рождения здорового ребенка в семье, где оба родителя больны, но один из них гомозиготен, а другой – гетерозиготен?
12. Семейная гиперхолестеринемия определяется доминантным аутосомным геном. У гетерозигот заболевание проявляется лишь высоким содержанием холестерина в крови, у гомозигот помимо этого развиваются доброкачественные опухоли кожи и сухожилий (ксантомы) и атеросклероз. Определите возможные фенотипы и генотипы детей в браке, где один из родителей имеет ксантомы и атеросклероз, а другой абсолютно здоров.

## ГЛАВА 8

### ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

#### 8.1. Синдромы, обусловленные нарушениями в системе аутосом

Наиболее изученная и наиболее часто встречающаяся хромосомная болезнь – это *синдром Дауна*. В среднем, частота этой болезни среди новорожденных составляет 1:700 и не имеет временной, этнической или географической разницы. Девочки и мальчики заболевают одинаково часто. Но существует корреляция между возрастом родителей и частотой синдрома Дауна. Причем, в значительно большей степени частота зависит от возраста матери. Чем старше мать, тем больше риск появления ребенка с данным заболеванием. Так, если возраст матери до 18 лет, то частота рождения детей с синдромом Дауна 1:45 новорожденных, 20 лет – 1:1800, 30 лет – 1:1000, 40 лет – 1:100, 49 лет – 1:12 рожденных детей.

Впервые синдром описан в 1866 г. Л.Дауном. Его генетическую природу расшифровали в 1959 г. Лежен с сотрудниками.

Цитогенетически болезнь Дауна представлена двумя вариантами:

- *трисомия 21 хромосомы;*
- *транслокация (полная или частичная).*

Трисомия бывает полная, когда все клетки больного содержат аномальный набор хромосом, т.е. в них имеется лишняя 21 аутосома, и мозаичная – когда часть клеток нормальна, а другая несет трисомию. Полная трисомия-21 – это следствие нерасхождения хромосом в мейозе. Вклад материнского нерасхождения в эту форму болезни составляет 80 %, отцовского – 20 %. Мозаичная форма болезни Дауна возникает внутриутробно на ранних стадиях дробления зиготы. Полная трисомия-21 составляет около 95 % от общего числа больных с синдромом Дауна, а мозаичная – около 2 %.

При транслокационном варианте болезни в кариотипе наблюдается 46 хромосом, а лишняя 21 хромосома трансформирована чаще всего на хромосому из группы D и G. Транслокационной формой страдает примерно 3 % больных синдромом Дауна. Около 50 % таких форм болезни наследуются от родителей-носителей, а 50 % – это транслокации, возникшие *de novo*.

В возникновении аномалий развития при болезни Дауна не имеет значения материал короткого плеча хромосомы 21, основ-

ной комплекс аномалий развития связан с сегментом q22, т.е. дистальным сегментом длинного плеча.

Клиническая картина трисомного и транслокационного вариантов неразличима. При мозаичной форме выраженность клинических симптомов болезни Дауна зависит от соотношения нормального и патологического клонов: чем больше процент нормальных клеток с 46 хромосомами, тем меньше выражена клиническая картина.

Клиническая симптоматика синдрома Дауна разнообразна: врожденные пороки развития, нарушения постнатального развития нервной системы, вторичный иммунодефицит и др. Многие признаки синдрома заметны уже при рождении и позднее проявляются более четко. У больных с синдромом Дауна невысокий рост, небольшая круглая голова со скошенным затылком, монголоидный разрез глаз, круглое уплощенное лицо, короткий нос с широкой плоской переносицей, маленькие деформированные уши, полуткрытый рот с высунутым языком и выступающей нижней челюстью, своеобразная походка с неловкими движениями, косноязычие. В первый год жизни дети отстают в психомоторном развитии, они позже начинают сидеть и ходить, их мышцы гипотоничны, объем движений увеличен в суставах. Особенно часто наблюдаются пороки сердечно-сосудистой системы, реже встречаются пороки развития выделительной и пищеварительной систем. Дети с синдромом Дауна часто болеют пневмониями, лейкозами, тяжело переносят детские инфекции, для них характерна умственная отсталость до имбецильности, если не применяются специальные методы обучения. Дети с болезнью Дауна внимательны, ласковы, послушны, терпеливы при обучении.

Диагностика болезни Дауна не вызывает затруднений. В подавляющем большинстве случаев диагноз возможен на основании клинической картины и основывается на сочетании ряда аномалий развития. Но цитогенетическое исследование у детей также проводится, поскольку цитогенетическая характеристика пациента необходима для прогноза здоровья будущих детей у родителей.

Продолжительность жизни больных с синдромом Дауна ограничена. Но при специальной медицинской и педагогической помощи она может быть значительно увеличена (до 30 лет и более). Нередко люди с синдромом Дауна способны вести самостоятельную жизнь.

Лечебная помощь детям с синдромом Дауна многопланова и неспецифична. Оперативно устраняются пороки сердца, проводится симптоматическое общеукрепляющее лечение, необходим внимательный уход за ребенком, полноценное питание, защита от вред-

ных факторов внешней среды, укрепление физического здоровья с раннего детства, использование специальных методов обучения.

*Синдром Патау* был описан в 1960 г. К. Патау с соавторами. Частота синдрома Патау среди новорожденных равна 1:6 000; мальчики и девочки с синдромом Патау рождаются с одинаковой частотой. Болезнь обусловлена трисомией по 13 хромосоме. Цитологически этот синдром, как и синдром Дауна, представлен двумя вариантами: простой трисомией и транслокационной формой. Простая полная трисомия-13 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе у одного из родителей (главным образом у матери) встречается у 75 % больных. Остальные случаи – транслокационный вариант: чаще всего в результате слияния двух хромосом группы Д (20 %) и мозаицизм (5 %).

При рождении больные дети отличаются малым весом. Для беременных женщин типично многоводие. При синдроме Патау характерны врожденные пороки развития лица и головного мозга. Типичный признак – расщелина губы и неба. Больные дети страдают полидактилией; отмечается психическое недоразвитие, выраженная микроцефалия, неправильно сформированные и низко расположенные уши, аномалии глазного яблока (микрофтальмия и анофтальмия), глухота, повышенная гибкость суставов, врожденные пороки внутренних органов (сердца, органов пищеварения, почек) и др.

Диагноз ставится на основании клинических, дерматологических и патологоанатомических данных и окончательно подтверждается цитогенетически.

Прогноз при синдроме Патау неблагоприятный, успешных методов лечения нет. Продолжительность жизни резко снижена – 95 % детей погибает в возрасте до года.

*Синдром Эдвардса* (трисомия по 18 хромосоме) описан в 1960 г. Он встречается с частотой 1:7 000 новорожденных. Соотношение мальчиков и девочек равно 1:3. Причины преобладания больных девочек неясны. Почти во всех случаях синдром Эдвардса обусловлен простой трисомией; мозаичные и транслокационные формы редки. Клинических различий между цитологически различающимися формами трисомии-18 нет.

Для синдрома характерны резкое перинатальное недоразвитие и множественные врожденные пороки развития лицевой части черепа, сердца, костной системы, половых органов.

Значимыми в диагностике синдрома Эдвардса являются изменения мозгового черепа и лица, опорно-двигательного аппарата, пороки развития сердечно-сосудистой системы.

Дети с синдромом Эдвардса погибают в раннем возрасте – до 90 % в возрасте до одного года.

## 8.2. Синдромы, обусловленные нарушениями в системе половых хромосом

*Синдром Шерешевского-Тернера* описан в 1925 г. Н.А.Шерешевским и в 1938 г. – Х.Х.Тернером. Частота синдрома 1:1 430 новорожденных девочек.

Синдром Шерешевского-Тернера (синдром 45,ХО) характеризуется большой цитогенетической и клинической вариабельностью, поскольку при данном синдроме наряду с простой полной моносомией, т.е. когда во всех клетках организма имеется лишь одна хромосома Х (половой хроматин отсутствует), встречаются другие формы хромосомных аномалий по половым хромосомам. Это могут быть делеции короткого или длинного плеча Х-хромосомы, изохромосомы, кольцевые хромосомы. Кроме того, наблюдаются различные варианты мозаицизма. В этом случае патологические проявления зависят от соотношения аномальных клеток и клеток с нормальным кариотипом.

При полной Х-моносомии клинические проявления синдрома многочисленны и характерны. У больных имеются три группы отклонений:

- гипогонадизм и недоразвитие половых признаков (что непосредственно приводит к бесплодию);
- врожденные соматические пороки развития (черепно-лицевые дисморфии, остеопороз, бочкообразная грудная клетка, низкая линия волос на шее, короткая шея с крыловидными кожными складками, врожденные пороки сердца и почек и др.);
- низкий рост.

Но даже у типичных больных наличие всех перечисленных признаков встречается редко. Одна из причин – возрастная динамика клинической картины. При мозаицизме и частичной Х-моносомии типичная картина синдрома Шерешевского-Тернера стирается. Предварительный диагноз основан на характерной клинической картине и исследовании полового хроматина, окончательный – на результатах цитогенетического анализа. Продолжительность жизни больных близка к норме.

Лечение больных синдромом Шерешевского-Тернера комплексное. Оно направлено на стимуляцию роста, коррекцию врожденных пороков развития, уменьшение полового инфантилизма.



*Синдром Клайнфельтера* впервые описал в 1942 г. Х.Ф.Клайнфельтер и др. Частота синдрома Клайнфельтера 1:600 новорожденных мальчиков.

Синдром включает полисомии по половым хромосомам, при которых имеется не менее двух X-хромосом и не менее одной Y-хромосомы. Наиболее часто встречающийся цитологический вариант синдрома Шерешевского-Тернера – это 47, XXУ, но редко возможны и другие – 48, XXXУ; 48, XXУУ; 49, XXXУУ и т.д. Встречаются полные полисомии и мозаичные формы.

Клинические признаки синдрома не выявляются до возраста полового созревания. Для мужчин с синдромом Клайнфельтера характерны высокий рост, длинные конечности, евнухоидизм, нарушение сперматогенеза и в результате этого бесплодие. Больные с данным синдромом внушаемы, вялы, апатичны, у них часто отмечается умственная отсталость (обычно дебильность), иногда наблюдается антисоциальное поведение и алкоголизм. Степень тяжести симптомов пропорциональна числу добавленных X-хромосом.

Диагностика синдрома Клайнфельтера не сложна.

Лечение направлено на коррекцию вторичных половых признаков, но пациенты остаются бесплодными и после терапии.

*Синдром дисомии по Y-хромосоме (дубль-Y).* Данный синдром (47, ХУУ) описан в 1962 г. (Ж.С.Хаушка и др.). Он встречается с частотой 1:1 000 новорожденных мальчиков.

Клинически синдром ХУУ может напоминать синдром Клайнфельтера: высокий рост, евнухоидность. Иногда наблюдается незначительное снижение интеллекта, склонность к агрессивным и антисоциальным поступкам. Половая функция в большинстве случаев не страдает. Большинство мужчин с синдромом дубль-Y не отличаются от нормальных индивидуумов по физическому и умственному развитию.

Диагностика осуществляется с помощью цитогенетического метода. Данную хромосомную аномалию можно обнаружить пренатально с помощью амниоцентеза на 14–16 неделе беременности.

*Синдром трисомии X* был описан П.Джекобс с соавторами в 1959 г. Среди новорожденных девочек частота синдрома составляет 1:770. При рождении синдром 47,XXX не диагностируется, поскольку клиническая картина неспецифична.

Женщины с кариотипом XXX в полном или мозаичном варианте имеют, в основном, нормальное физическое и психическое развитие, нет отклонений в половом развитии. Это объясняется тем,

что в клетках две X-хромосомы гетерохроматинизированы (два тельца Барра) и только одна функционирует (как и у нормальной женщины). Но у части женщин с трипло-X отмечается интеллектуальная недостаточность, повышенная вероятность развития психозов, встречаются нарушения репродуктивной функции, отдельные слабо выраженные пороки развития органов.

Предварительный диагноз синдрома 47, XXX основан на исследовании полового хроматина, окончательный устанавливается по результатам цитогенетического исследования кариотипа.

Лечение, в основном, симптоматическое и направлено на коррекцию эндокринного дисбаланса.

### **8.3. Синдромы, обусловленные нарушениями в структуре хромосом**

*Синдром «кошачьего крика»* описал Дж. Лежен в 1963 г. Частота синдрома 1:50 000 новорожденных. Среди больных этим синдромом преобладают девочки. Заболевание связано с делецией короткого плеча 5-й хромосомы.

За развитие полного синдрома ответственен незначительный участок в коротком плече 5-й хромосомы – 5p- (15.1-15.2). Поэтому для развития клинической картины синдрома 5p- имеет значение не величина утраченного участка, а конкретный фрагмент хромосомы.

Признаком синдрома служит необычный плач детей, напоминающий крик кошки, что связано с патологией гортани или голосовых связок. С возрастом крик исчезает. Клиническая картина синдрома значительно варьирует. У больных имеются различные изменения мозгового черепа и лица, врожденные пороки сердца и некоторых других внутренних органов, изменения костно-мышечной системы, мышечная гипотония, выраженная умственная отсталость.

Продолжительность жизни больных с синдромом 5p- зависит от тяжести врожденных пороков внутренних органов, выраженности клинической картины в целом, уровня медицинской помощи и повседневной жизни. Большинство больных погибает в первые годы, около 10 % достигают 10-летнего возраста.

*Синдром Орбели* (13q-) обусловлен делецией длинного плеча 13 хромосомы. Популяционная частота синдрома не установлена.

Дети с синдромом Орбели рождаются с низким весом (2 200 г). Клинический синдром проявляется аномалиями развития всех систем организма. Характерны микроцефалия, отсутствие носовой

вырезки (лоб непосредственно переходит в нос), антимонголоидный разрез глаз, низко расположенные деформированные ушные раковины. Отмечаются поражения глаз, опорно-двигательного аппарата, атрезии прямой кишки и заднепроходного отверстия. Часто встречаются пороки развития сердца, почек, головного мозга. Для всех детей с синдромом Орбели характерна глубокая олигофрения, возможны потеря сознания, судороги.

Большинство больных с синдромом Орбели погибают на первом году жизни.

#### **8.4. Умственная отсталость при наследственных болезнях**

Умственная отсталость – нарушение интеллектуального развития.

Выделяют две основные клинические формы умственной отсталости:

- *олигофрения*;
- *деменция*.

*Олигофрения* – интеллектуальная недостаточность, которая возникла у ребенка в возрасте до 3 лет и не имеет тенденции к прогрессированию.

*Деменция* – это распад сформированных интеллектуальных функций. Это более поздно возникающий дефект (после трех лет).

В детском возрасте разграничение деменции и олигофрении достаточно условно, особенно с позиции генетики.

В тех случаях, когда приобретенный интеллектуальный дефект связан с прогрессирующими органическими заболеваниями мозга (эпилепсия, шизофрения), начавшимися в первые годы жизни, состояние называют олигофреноподобным. Оно имеет сложную структуру, включает черты и деменции, и олигофрении.

Частота умственной отсталости в развитых странах составляет, в среднем, 1–3 %. При этом мальчиков в 1,5-2 раза больше среди детей с нарушением интеллектуального развития.

Вклад генетических факторов в происхождение умственной отсталости колеблется в широких пределах. Например, по оценке М.Г. Блюминой, этот показатель равен примерно 75 %. При легких формах умственной отсталости генетические факторы играют большую роль, чем при более тяжелых. Описано свыше 200 синдромов, связанных с умственной отсталостью; из них более 100 – хромосомные. Кроме синдрома Дауна, на который приходится 95 % всех случаев хромосомных синдромов, нарушение интеллекту-

ального развития является одним из симптомов следующих синдромов: *Нунан, Рубинштейна-Тэйби, Вильямса, Дубовица, Барде-Бидля, Гольтца, Корнелии де Ланге и др.*

Очень важна ранняя диагностика синдромальных форм аномалий развития, которая основывается на комплексе показателей: психологическая структура дефекта, педагогическая и логопедическая характеристики, фенотипические, соматические и неврологические проявления.

### ***Вопросы и задания для самоконтроля***

1. Какие мутации лежат в основе возникновения хромосомных болезней?
2. Какой метод является методом точной диагностики хромосомных болезней?
3. Перечислите показания для проведения кариотипирования.
4. Какие симптомы являются диагностическими признаками синдрома: а) Дауна; б) Эдвардса; в) Патау; г) Орбели; д) трисомии-X; е) дипло-У; ж) Шерешевского-Тернера; з) Клайнфельтера?
5. Объясните значение термина «частичная трисомия».
6. Какие нарушения в кариотипе являются летальными?
7. Какие из перечисленных синдромов являются трисомиями: а) синдром «кошачьего крика»; б) Эдвардса; в) Шерешевского-Тернера г) Клайнфельтера; д) Марфана?
8. Укажите, какие синдромы, связанные с геномными мутациями, являются следствием аномалий: а) аутосом; б) половых хромосом.
9. Укажите формулу кариотипа при синдроме: а) Дауна; б) Эдвардса; в) Патау; г) Шерешевского-Тернера; д) Клайнфельтера.
10. Является ли умственная отсталость частым симптомом хромосомных болезней? Ответ аргументируйте.
11. Мужчина фенотипически здоров, но у него обнаружена сбалансированная транслокация хромосомы 21 на хромосому 15. Может ли эта мутация отразиться на его потомстве и как?
12. Некоторые клетки больного человека имеют нормальный кариотип, другие – 45 или 47 хромосом. Укажите название этого явления и возможные его механизмы. К какой хромосомной болезни это приводит?

## ГЛАВА 9

# ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

### 9.1. Методы диагностики наследственных болезней

Диагностика наследственной патологии – процесс сложный.

В некоторых случаях можно поставить точный диагноз, используя *клинический анализ с синдромологическим подходом*. Такая диагностика возможна для форм наследственной патологии, проявляющихся специфическим фенотипом. В дополнение к методам клинической диагностики используют еще генеалогический метод, повышающий вероятность правильной диагностики.

Но, в основном, для постановки диагноза требуются еще и лабораторные методы, которые в диагностике наследственной патологии всегда более точны, чем клинические методы. Лабораторные методы необходимо использовать потому, что существует широкий клинический полиморфизм наследственных болезней, их фенотипии, частое совпадение симптомов разных заболеваний (наследственных и ненаследственных), необходимость выявления гетерозиготных носителей или носителей сбалансированных транслокаций.

В настоящее время применяются многочисленные методы лабораторных исследований: *биохимические, цитогенетические, цитологические, иммунологические, гематологические, молекулярно-генетические и др.* Это обусловило формирование *клинической генетики* и ее интенсивное развитие.

Лабораторная диагностика наследственных болезней может быть направлена на идентификацию одной из трех «ступеней» болезни.

Во-первых, это выявление причины наследственной патологии, т.е. характеристика генотипа, а именно – определение конкретной мутации в организме (генная, хромосомная, геномная). Эти цели достигаются с помощью цитогенетических или молекулярно-генетических методов.

Во-вторых, лабораторные методы позволяют регистрировать первичный продукт гена – белок. Для этого используются биохимические и иммунологические методы.

В-третьих, возможна регистрация специфических метаболитов измененного обмена, возникших в процессе реализации патологического действия мутации. Такая регистрация возможна на

уровне жидкостей (кровь, моча, секрет) или клеток. На этой ступени можно применять биохимические, иммунологические, цитологические методы.

## **9.2. Принципы лечения наследственных болезней**

До 30-х годов XX столетия считалось, что наследственные болезни лечить нельзя. Впервые С.Н.Давиденков указал на ошибочность точки зрения о неизлечимости наследственных болезней. В настоящее время, исходя из успехов генетики, можно утверждать: многие наследственные болезни успешно лечатся. Благодаря современным методам диагностики стало возможным выявлять наследственные болезни на ранних стадиях, что также является одним из условий их успешного лечения.

При лечении наследственных болезней очень важным является принцип об индивидуализированном лечении.

Результаты лечения наследственных болезней выражаются в улучшении следующих показателей: продолжительность жизни, репродуктивная способность, соматическое развитие, развитие познавательных способностей, обучение в школе, работа, косметические данные.

*Выделяют три подхода к лечению наследственных болезней: симптоматический, патогенетический, этиологический.*

### **9.2.1. Симптоматическое лечение**

*Симптоматическое лечение направлено на облегчение, коррекцию и ликвидацию конкретных симптомов болезни.*

Практически для каждой группы наследственных заболеваний разработаны специфические способы симптоматического лечения, облегчающего состояние больного, а в ряде случаев предотвращающего его раннюю гибель.

Симптоматическое лечение применяют при всех наследственных болезнях. Для многих форм патологии симптоматическое лечение является единственным. Успехи этого раздела терапии связаны с успехами фармакологии, обеспечивающей все более широкий выбор лекарственных средств, а также с тем, что расшифровка патогенеза каждой болезни позволяет понять причину возникновения симптомов и, следовательно, осуществлять их более тонкую коррекцию.

При симптоматическом лечении (как и при патогенетическом) используются различные виды современного лечения: *лекарственное, диетическое, хирургическое, рентгенорадиологическое, физиотерапевтическое и др.*

*Лекарственная симптоматическая терапия* – наиболее часто используемый метод. Применяют: анальгетики (при выраженном болевом синдроме); противосудорожные препараты (при различных формах эпилепсии); антигистаминные средства (при аллергических заболеваниях); муколитические и бронхолитические средства (при муковисцидозе и бронхиальной астме); препараты, улучшающие процессы тканевого дыхания (при мышечных дистрофиях, митохондриальных заболеваниях), ноотропные препараты (при олигофрении и деменции) и др.

В лечении наследственных врожденных пороков развития или системных поражений скелета существенное место занимает *хирургическое симптоматическое лечение*. Хирургическую помощь больным с наследственной патологией в общей форме можно подразделить на 3 вида: удаление, коррекция, трансплантация. В некоторых случаях хирургическая помощь выходит за рамки симптоматического лечения, приближаясь по своему характеру к патогенетическому.

При многих наследственных болезнях показано *физиотерапевтическое лечение*. Например, применяют электрофорез с лекарственными препаратами, грязевые аппликации при наследственных скелетных дисплазиях, миопатиях, мукополисахаридозах; ингаляции, массаж при муковисцидозе.

При наследственно обусловленных опухолях используют *рентгенорадиологическое лечение*.

При наследственных болезнях нервной системы, наследственных болезнях обмена веществ, заболеваниях скелета применяют *климатотерапию, теплечение, различные виды электротерапии* и другие физические методы лечения.

Возможности симптоматического лечения при многих болезнях еще далеко не исчерпаны. Совершенствование способов симптоматического лечения осуществляется по мере накопления знаний о природе заболеваний и увеличения набора фармакологических препаратов и способов физиотерапевтической и хирургической коррекции выявленных дефектов.

### 9.2.2. Патогенетическое лечение

Патогенетическое лечение эффективнее симптоматического. Оно ближе к этиологическому, хотя причину болезни, как этиологическое лечение, не устраняет.

*Патогенетическое лечение направлено на коррекцию нарушений, возникающих из-за мутации гена цепи превращения субстрата или его продукта.*

При наследственных болезнях обмена веществ коррекция биохимических и физиологических процессов, нарушенных в результате мутации гена, возможна на уровнях *субстрата реакции, продукта реакции, фермента*. Для одной и той же болезни можно использовать вмешательство в разных звеньях и на различных этапах развития патологического процесса. Для различных болезней могут быть выбраны разные пути коррекции. Суть лечения сводится к возмещению или выведению чего-то: если ген не работает, то необходимо возместить его продукт; если ген производит не то, что нужно, и образуются токсичные продукты, то необходимы удаления таких продуктов и возмещение основной функции; если ген производит много продукта, то его избыток удаляют.

Одна из наиболее частых форм патогенетического лечения наследственных болезней – это *коррекция обмена на уровне субстрата*. Ее можно достичь разными путями:

- ограничением определенных веществ в пище, т.е. диетическим ограничением, которое должно приводить к прерыванию патогенетического звена в развитии болезни;
- диетическим добавлением веществ в пищу, которое применяется реже, чем диетическое ограничение;
- усиленным выведением субстрата патологической реакции, следствием чего должно быть снижение концентрации токсического субстрата;
- метаболической ингибцией, чтобы затормозить синтез накапливаемого при наследственной болезни субстрата;
- метаболической индукцией синтеза ферментов и ускорением процессов, в которых эти ферменты принимают участие.

*Коррекция обмена на уровне продукта гена* используется уже давно и заключается в возмещении или добавлении продукта, не вырабатываемого организмом в связи с дефектом фермента. Например, при врожденной гиперплазии надпочечников вводят стероидные гормоны, при гипотиреозе – тироксин, при гипо-



физарной карликовости – гормон роста, при сахарном диабете – инсулин и т.д.

*Коррекция обмена на уровне ферментов* является примером патогенетического лечения первичных этапов, т.е. такая коррекция приближается к этиологическому лечению. Для данного лечения можно:

- вводить кофактор;
- индуцировать или угнетать синтез фермента с помощью лекарств;
- возмещать недостаток фермента.

### 9.2.3. Этиологическое лечение

Наиболее оптимальным способом лечения наследственной патологии является коррекция генетического дефекта на уровне генов, то есть воздействие на этиологические факторы возникновения заболевания. *Этиологическое лечение, устраняя первопричину заболевания, его излечивает.* Но данное лечение является наиболее сложным, поскольку необходимо, например, «доставить» нормальный ген в клетку или «выключить» мутантный ген. При этом нужно изменить структуру ДНК не в одной клетке, а во многих функционирующих клетках, не изменяя ДНК в нефункционирующих при определенной наследственной болезни. В девяностые годы двадцатого столетия в медицине возникло *новое направление – генная терапия (генотерапия)*. Под этим термином понимается доставка нового генетического материала в клетки, обеспечивающая терапевтический эффект. Датой рождения реальной генной терапии считают 14 сентября 1990 г., когда в США девочке четырех лет, страдающей первичным иммунодефицитом и поэтому вынужденной жить в стерильном боксе, были возвращены в кровотоки лимфоциты (выделенные ранее) с введенным в них нормальным геном, мутация которого вызывает иммунодефицит.

Один из основных подходов к коррекции генетических дефектов посредством генотерапии – это компенсация экспрессии функционально неактивных аллелей введением в клетку дополнительных копий гена. Этот подход наиболее часто используют для коррекции генетического дефекта при моногенных и некоторых мультифакториальных заболеваниях. Коррекция генетического дефекта возможна как в половых, так и в соматических клетках организма.

Генно-инженерные подходы к лечению наследственных болезней на уровне зародышевых клеток основываются на введении нормального гена в оплодотворенную яйцеклетку. Такой трансгеноз успешно осуществлен на экспериментальных и сельскохозяйственных животных. Но при введении генетических конструкций в половые клетки возникает опасность внесения нежелательных изменений в геном будущих поколений. Поэтому эксперименты на яйцеклетках, зиготах и эмбрионах человека запрещены по социально-этическим соображениям. В международных документах всемирной организации здравоохранения, ЮНЕСКО, Совета Европы признается допустимой только генотерапия соматических клеток.

*Осуществление генотерапии возможно двумя путями: через трансгеноз изолированных из организма соматических клеток in vitro или через прямой трансгеноз клеток в организме.*

*Трансгеноз in vitro* направлен на соматические клетки-мишени, заранее выделенные из организма (например, культура лимфоцитов, резекция печени, культура фибробластов, пункция костного мозга и др.). Наиболее эффективными переносчиками ДНК в клетки являются вирусы, хотя используются и другие подходы (химические, физические). Затем производят реимплантацию (возвращение в организм) трансгенных клеток-мишеней (например, печеночные клетки вводятся через воротную вену, клетки костного мозга – через вену). Такое лечение уже применено при комбинированном иммунодефиците, вызванном мутацией в гене аденозиндезаминазы (лимфоциты), болезни Гоше (костный мозг), семейной гиперхолестеринемии (клетки печени).

*Прямой трансгеноз (in vivo)* осуществляется следующим образом. Создается рекомбинантный генетический вектор с заданным геном, необходимым для лечения. Его вводят в достаточном количестве, и в клетках (мишенях или любых клетках) происходит трансгеноз с помощью этого рекомбинантного вектора.

Такой подход апробируется, например, для лечения муковисцидоза. Аденовирусный вектор с геном трансмембранного регулятора ионов натрия (мутация в этом гене и ведет к муковисцидозу) вводят через верхние дыхательные пути, где он проникает в эпителиальные клетки. Вырабатываемый при введении нормального гена белок нормализует транспорт ионов натрия через эпителий слизистой оболочки.

При разработке методов генотерапии и их применении обращают особое внимание на обеспечение безопасности (и для боль-

ного, и для окружающей среды), поскольку в лабораторных условиях создаются новые генетические «конструкции», ранее в природе не встречавшиеся. Все виды генотерапии проходят строгую проверку на эффективность и безопасность.

### **9.3. Профилактика наследственных болезней**

*Различают первичную и вторичную профилактику наследственной патологии.*

*Первичная профилактика сводится к тому, чтобы не допустить зачатия или рождения больного ребенка.*

*Вторичная профилактика предусматривает коррекцию проявления болезни после рождения, т.е. нормокопирование (получение нормального фенотипа при патологическом генотипе), которое может привести к полной нормализации или снижению выраженности патологического процесса.*

В генетическом плане выделяют 5 подходов к профилактике наследственной патологии:

1. *Управление экспрессией генов.* Зная механизмы действия патологических генов, можно разрабатывать методы фенотипической коррекции действия патологических генов, другими словами – управлять пенетрантностью и экспрессивностью. Например, чтобы предупредить последствия фенилкетонурии и галактоземии, т.е. развитие патологического фенотипа, применяют такой метод профилактического лечения, как определенная диета сразу после рождения (болезнь должна быть диагностирована в течение нескольких дней после рождения) и др.

2. *Элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией.* Не менее, чем 50 % случаев спонтанных аборт и преждевременных родов у человека происходят по причине неполноценности эмбриона или плода, т.е. у плодов имеются или врожденные пороки развития или наследственные болезни. Спонтанный аборт как природное явление заменяет медико-генетический подход к профилактике путем элиминации эмбрионов и плодов (прерывание беременности) с наследственной патологией, которая приводится после пренатальной (дородовой) диагностики.

3. *Генная инженерия на уровне зародышевых клеток.* Экспериментальные разработки в области генной инженерии свидетельствуют о принципиальной возможности (в будущем) решения таких задач на уровне зародышевых клеток: например, введение

ние в зиготу нормального гена, обратная мутация патологического гена, «включение» мутантного гена и др. В настоящее время генно-инженерные процедуры на зародышевых клетках человека не разрешены.

4. *Планирование семьи.* Планирование семьи с генетической точки зрения осуществляется путем медико-генетического консультирования: проспективного, т.е. до рождения ребенка, и ретроспективного – после рождения больного ребенка. Наличие больных в родословной является прямым показанием к медико-генетическому консультированию. Врач-генетик совместно со специалистами клинической диагностики, учитывая результаты лабораторных генетических исследований (цитогенетических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических), уточняет генетическую ситуацию в семье и дает заключение о риске повторного рождения больного ребенка и необходимости пренатальной диагностики, об отказе от деторождения, отказе от родственных браков, отказе от браков гетерозиготных носителей заболевания и др. Решение о зачатии, пренатальной диагностике или деторождении принимает семья, а не врач-генетик. Еще одним из факторов профилактики наследственных болезней является окончание деторождения до 30-35 лет, поскольку у женщин в возрасте старше 35 лет повышается вероятность рождения ребенка с хромосомной болезнью, а у мужчин – с некоторыми генными болезнями (синдром Марфана, ахондроплазия).

5. *Охрана окружающей среды.* Дополнительным источником наследственных болезней служит индуцированный мутагенез (радиационный, химический, биологический). С точки зрения профилактики наследственных болезней его необходимо исключить, устраняя мутагенные факторы из среды обитания человека, что уменьшит мутационный процесс, а следовательно, и частоту наследственной патологии за счет новых случаев. Разработаны методы проверки факторов окружающей среды на мутагенность. Их применение обязательно для лекарств, пищевых добавок, пестицидов и других химических средств.

К охране среды обитания человека относятся также исключение из нее факторов, вызывающих экогенетические патологические реакции. Например, для лиц с пигментной ксеродермой надо исключить контакт с ультрафиолетовым светом, для лиц с недостаточностью ингибитора протеаз – с пылью и т.д.

#### **9.4. Медико-генетическое консультирование, его этапы, эффективность**

*Медико-генетическое консультирование направлено на профилактику наследственных заболеваний, определение прогноза рождения ребенка с наследственной патологией, оказание помощи семье, имеющей больного ребенка, принятие решения о дальнейшем деторождении.*

Показаниями к медико-генетическому консультированию являются:

- подозрение на наследственную или врожденную патологию;
- нарушение репродуктивной функции у женщин и мужчин (бесплодие, повторные самопроизвольные выкидыши, мертворождения);
- наличие в семье наследственного заболевания;
- возраст женщин старше 35 лет и мужчин старше 40 лет при планировании деторождения;
- близкородственный брак;
- химические и радиационные мутагенные воздействия;
- неблагоприятное протекание беременности.

Основной задачей медико-генетического консультирования является установление диагноза с определением этиологии отклонений в развитии.

Медико-генетическое консультирование включает следующие этапы:

- *диагноз;*
- *прогноз потомства;*
- *заключение и советы родителям.*

Как правило, за консультацией обращаются семьи, где имеется ребенок с наследственной патологией или семьи, в которых имеются больные родственники. На первом этапе консультирования производится уточнение диагноза. Генетик пользуется *генеалогическими, цитогенетическими, молекулярно-генетическими методами*, а также методами генетики соматических клеток. Кроме того, широко используются *биохимические, иммунологические* и другие методы.

Точный клинический и генетический диагноз заболевания позволяет установить степень генетического риска и выбор эффективных методов пренатальной диагностики и профилактического лечения.

На втором этапе консультирования делают прогноз потомства.

Генетический риск определяют или путем теоретических расчетов, основанных на генетических закономерностях или с помо-

щью эмпирических данных. Под генетическим риском понимают вероятность проявления определенной патологии у самого пациента или его родственников, которая выражается в процентах (от 0 до 100 %). Общий риск проявления генетически обусловленной аномалии для популяций европейцев составляет 3–5 % (генетический груз). Поэтому генетический риск, который не превышает 5 %, расценивается как низкий, до 10 % – повышенным в легкой степени, до 20 % – средним, выше 20 % – высоким. Генетический риск средней степени расценивают как противопоказание к зачатию или показание к прерыванию уже имеющейся беременности.

На третьем этапе консультирования врач-генетик делает заключение в письменной форме и доступно объясняет семье степень генетического риска рождения потомства с наследственной патологией, сущность и возможности пренатальной диагностики, помогает принять правильное решение в отношении деторождения. Принятие решения о деторождении остается за семьей.

Критерием эффективности для медико-генетического консультирования в широком смысле, служит изменение частоты патологических генов (на что повлиять достаточно сложно), а отдельной консультацией – изменение поведения супругов, обращающихся по вопросам деторождения.

### 9.5. Пренатальная (дородовая) диагностика

Наиболее распространенным методом первичной профилактики наследственных болезней является *пренатальная диагностика* – современная интенсивно развивающаяся область генетики.

Разработка методов генетики соматических клеток, молекулярной биологии, цитогенетических и биохимических методов сделала возможным получение, размножение и всестороннее изучение клеточного материала развивающегося плода с целью более ранней диагностики наследственной патологии у человека. Ранняя диагностика дает возможность предупредить появление потомства с наследственными нарушениями путем прерывания беременности, иногда начать лечение сразу после рождения или даже в пренатальном периоде.

Пренатальная диагностика включает два основных этапа:

- выявление семей с повышенным риском генетической патологии;
- собственно пренатальная диагностика у женщин из группы риска.

Показаниями для пренатальной диагностики являются:

- возраст матери старше 35 лет, отца – старше 45 лет;
- наличие в родословной наследственных болезней;
- обнаружение сбалансированной транслокации у одного из родителей;
- такие болезни будущей матери, как диабет, эпилепсия, вирусные инфекции;
- гетерозиготность обоих родителей по генным болезням;
- повторные выкидыши, рождение ребенка с врожденным пороком развития.

*Пренатальная диагностика использует ультразвуковую диагностику, оперативную технику, лабораторные методы.*

Методы пренатальной диагностики делят на три группы: *просеивающие, неинвазивные, инвазивные (с последующей лабораторной диагностикой)*. Для каждого метода существуют свои показания и противопоказания, разрешающие возможности, осложнения после проведения процедур. Выбор метода и вся тактика пренатальной диагностики строго индивидуализированы.

К *просеивающим* относятся методы, которые позволяют выделить женщин, имеющих повышенный риск рождения ребенка с наследственной или врожденной болезнью: это генеалогический анализ, ультразвуковое исследование, лабораторное исследование концентрации  $\beta$ -фетопротеина, уровня хорионического гонадотропина, уровня несвязанного эстриола в сыворотке беременной, повышение или понижение которых может свидетельствовать о наличии у плода определенной патологии (например, спинномозговой грыжи, анэнцефалии, синдрома Дауна).

*Неинвазивные методы* пренатальной диагностики направлены на обследование плода без оперативного вмешательства. Таким методом является ультразвуковое исследование (УЗИ), с помощью которого выявляют врожденные пороки развития. Наиболее оптимальным временем применения УЗИ считается период от 17 до 23-й недели беременности. По определенным особым показаниям можно проводить раннее и детальное повторное УЗИ.

*Инвазивные методы* позволяют диагностировать болезнь точно. Их суть сводится к взятию клеток (или тканей) плода для цитогенетического, биохимического, молекулярно-генетического, морфологического исследования, с помощью которых диагностируются все хромосомные болезни и около 400 генных болезней.

Клетки (или ткани) плода берут различными способами и в разные сроки беременности:

- биопсия (или аспирация) хориона или плаценты – 7–16 неделя;
- амниоцентез (прокол плодного пузыря) и забор амниотической жидкости с клетками – 15–16 неделя;
- кордоцентез (забор крови плода из пуповины) – 18–22 неделя;
- биопсия кожи, мышц – 16–22 неделя.

Очень редко (в исключительных случаях) используют такой инвазивный метод, как фетоскопия, т.е. визуальный осмотр плода через введенный в амниотическую полость зонд с оптической системой.

В настоящее время методы пренатальной диагностики совершенствуются и расширяются. Например, разрабатывается проблема преимплантационной диагностики для выявления фенилкетонурии, галактоземии, гипотиреоза, т.е. для наследственных болезней, наиболее поддающихся профилактическому лечению, разрабатываются программы массового обследования. При фенилкетонурии и галактоземии ребенка переводят на бесфенилаланиновую или бесгалактозную диету (соответственно); при гипотиреозе назначают замещающую терапию. То есть, доклиническое выявление пациентов позволяет успешно применить профилактическое лечение.

Применяется соответствующая подготовка организма матери (например, витаминизация) до зачатия и в ранние сроки беременности, что уменьшает вероятность рождения ребенка с врожденным пороком развития.

## 9.6. Геном человека и молекулярная медицина

Точные данные о структуре генома человека, т.е. о первичной последовательности его нуклеотидов, как и данные о всех генах человека, давно привлекают самое пристальное внимание. В девяностые годы двадцатого столетия начаты были работы по расшифровке генома человека. В международной программе «Геном человека» принимали участие ведущие молекулярные лаборатории США, России, Великобритании, Франции, Германии, Японии. Работы также проводились частной акционерной фирмой Целера по программе «Геномикс» (США).

В 2001 году опубликованы 2 предварительные версии по обеим программам, из которых следует, что в геноме человека:



- области, кодирующие белки, составляют приблизительно 2 % общего генома;
- области, кодирующие РНК – около 20 %;
- высоко повторяющиеся последовательности – 50 %;
- общее количество генов в геноме человека около 30 000.
- гены располагаются в хромосомах достаточно скученно, собираясь в группы, между которыми находятся обширные незанятые области («пустыни»);
- в разных хромосомах находится разное количество генов;
- на один ген человека приходится больше разновидностей белка, чем у других организмов (у других видов число различных белков приблизительно равно числу генов);
- белки организма человека более сложны, чем белки других организмов;
- более 200 генов напрямую унаследованы человеком от бактерий и т. д.

Исследования генома человека уже привели к возникновению таких новых научных направлений, и, соответственно, программ как «Функциональная геномика», «Генетическое разнообразие человека», «Этические, правовые и социальные аспекты исследований человека».

Одним из итогов изучения генома человека является появление и быстрое развитие качественно нового этапа медицинской науки – молекулярной медицины. Идентификация многих тысяч структурных и регуляторных генов, выяснение генной природы и молекулярных механизмов многих наследственных и мультифакториальных болезней, роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных патологических состояний, в т.ч. многих инфекций, доказательство генетической неповторимости каждого индивидуума – вот достижения, составляющие научную основу молекулярной медицины. Нет сомнения в том, что именно ей принадлежит будущее, т.е. молекулярная медицина, включающая генную терапию – это и есть медицина XXI века.

Общепризнанными являются такие достижения молекулярной медицины, как:

- разработка точных, эффективных и, в значительной степени, универсальных методов диагностики наследственных болезней на любой стадии онтогенеза, в том числе и до рождения (пренатальная диагностика);

- разработка молекулярных подходов для абсолютно точной идентификации личности (геномная дактилоскопия);
- закладка экспериментальных и клинических основ генной терапии наследственных болезней;
- разработка молекулярных основ профилактической медицины;
- начавшиеся исследования по фармакогенетике и фармакогеномике.

Именно молекулярная медицина и ее основные направления (профилактическая медицина, генная терапия, фармакогеномика и др.), фундамент которых составляет геном человека, и будет определять все многообразие фундаментальных и прикладных наук о человеке в будущем.

### ***Вопросы и задания для самоконтроля***

1. Какие симптомы являются диагностическими признаками: а) синдрома Дауна; б) синдрома Патау; в) синдрома Эдвардса; г) синдрома Шерешевского-Тернера; д) синдрома Клайнфельтера; е) синдрома Марфана; ж) фенилкетонурии?
2. Какие типы наследственной патологии диагностируются с применением а) цитогенетических методов; б) биохимических методов; в) молекулярно-генетических методов?
3. Какая терапия наследственных болезней в настоящее время наиболее часто применяется: симптоматическая, патологическая, этиологическая?
4. Приведите примеры наследственных болезней, поддающихся коррекции с помощью диетотерапии.
5. Какие методы лабораторных исследований применяются в диагностике наследственной патологии?
6. Перечислите используемые в медицине подходы к лечению наследственных болезней.
7. При каких наследственных болезнях применяют симптоматическое лечение?
8. Когда при наследственной патологии используют хирургическое симптоматическое лечение?
9. Перечислите пути коррекции обмена веществ: а) на уровне субстрата реакции; б) на уровне продукта гена; в) на уровне фермента при патогенетическом лечении наследственных болезней.
10. В чем заключается этиологическое лечение наследственных болезней?

11. Охарактеризуйте пути осуществления генотерапии (через трансгеноз изолированных из организма соматических клеток; через прямой трансгеноз клеток в организме).

12. Почему считается недопустимой генотерапия зародышевых клеток?

13. К чему сводится: а) первичная; б) вторичная профилактика наследственной патологии?

14. Какие (в генетическом плане) выделяют подходы к профилактике наследственной патологии?

15. Назовите оптимальные сроки проведения УЗИ.

16. Что включает понятие генетического риска?

17. Какова основная задача и цель медико-генетического консультирования?

18. Перечислите показания для направления на медико-генетическое консультирование.

19. Укажите: а) инвазивные; б) неинвазивные методы пренатальной диагностики наследственной патологии.

20. В жидкости, полученной в результате амниоцентеза, обнаружены клетки, имеющие 3 половые хромосомы. Какое заболевание можно предположить? Является ли это показанием для прерывания беременности?

21. Какие методы пренатальной диагностики наследственных заболеваний показаны всем беременным женщинам и почему?

22. Мужчина и его сын больны гемофилией, жена мужчины беременна. Опасаясь, что у нее родится сын-гемофилик, она обратилась в медико-генетическую консультацию с просьбой определить пол плода и прервать беременность, если выяснится, что плод мужского пола. Врачи, побеседовав с нею, рекомендовали ей сразу прервать беременность, не проводя амниоцентеза. Верна ли эта рекомендация?

23. В медико-генетическую консультацию обратились две супружеские пары, у которых родились дети с дефектом твердого неба («волчья пасть»). Изучив родословную каждой семьи, выяснив их бытовые и производственные условия, врачи пришли к заключению, что у супругов А все последующие дети, а также внуки не должны иметь этого дефекта, а у супругов Б существует большая вероятность проявления его у детей и внуков. Укажите возможные механизмы проявления данного дефекта у ребенка в семье А и в семье Б.

24. В семье у здоровых родителей, являющихся троюродными сибсами, родился доношенный ребенок, который вскармливался молоком матери. В процессе развития у него появились рвота и понос, желтуха, умственная отсталость, увеличение печени и селезенки, общая дистрофия, катаракта, выраженность которых постепенно усиливалась. Какое заболевание можно предположить? Какие лабораторные исследования следует провести? Как предотвратить дальнейшее развитие заболевания? Какова вероятность рождения в этой семье больного ребенка?

## СЛОВАРЬ ОСНОВНЫХ ТЕРМИНОВ И ПОНЯТИЙ

**Агенезия (аплазия)** – полное врожденное отсутствие органа или его части.

**Аллели** – различные формы существования одного гена.

**Аллели множественные** – более двух состояний аллельных генов, возникших в результате мутаций одного генного локуса; присутствие в генофонде вида одновременно различных аллелей гена, которые комбинируются в зиготах только попарно – это множественный аллелизм; члены одной серии аллелей могут находиться в различных доминантно-рецессивных взаимоотношениях друг с другом.

**Аллелизм** – явление парности, в некоторых случаях множественности альтернативных взаимоисключающих признаков организма, обусловленное влиянием на их развитие аллельных генов.

**Аллельные гены** – это гены, расположенные в одинаковых участках (локусах) хромосом и определяющие проявление одного и того же признака.

**Альбинизм** – генное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное нарушением синтеза фермента тирозиназы, катализирующего превращение тирозина в меланин.

**Альтернативные признаки** – два взаимоисключающих проявления признака (например, белая и пурпурная окраска цветов, желтая и зеленая окраска семян, карие и голубые глаза).

**Амниоцентез** – метод пренатальной диагностики генетических аномалий, заключающийся во взятии небольшого количества амниотической жидкости и взвешенных клеток плода для последующих генетических исследований.

**Анализирующее скрещивание** – скрещивание особи с доминантным фенотипом с рецессивной особью (анализатором). Анализирующее скрещивание проводится для определения генотипа организма, имеющего доминантный фенотип. Так как гомозиготные особи образуют один тип гамет, то при анализирующем скрещивании количество фенотипов потомков зависит от числа типов гамет, образуемых организмом с доминантным фенотипом.

**Аниридия** – отсутствие радужной оболочки.

**Анофтальмия** – отсутствие глазных яблок.

**Антикодон** – триплет тРНК, комплементарный кодону иРНК; их взаимодействие определяет место аминокислоты в полипептидной цепи.

**Антимонголоидный разрез глаз** – опущены наружные углы глазных щелей.

**Анэнцефалия** – полное или почти полное отсутствие головного мозга.

**Атрезия** – полное отсутствие канала или естественного отверстия.

**Бактериофаги** – вирусы, паразитирующие в клетках бактерий.

**Бивалент** – две конъюгирующие гомологичные хромосомы, каждая из которых удвоена; число бивалентов равно гаплоидному набору хромосом; наблюдается во время профазы редукционного деления мейоза.

**Биопсия хориона** – процедура, осуществляемая на 7–11-й неделе беременности с целью получения клеток для пренатальной диагностики.

**Биохимический скрининг на наследственные дефекты обмена** – безотборное обследование контингентов новорожденных или умственно отсталых различными биохимическими методами.

**Болезни несовместимости матери и плода по антигенам** – это болезни, которые развиваются в результате иммунологической реакции матери на антиген плода (например, гемолитическая болезнь новорожденных, возникающая в результате несовместимости матери и плода по резус-фактору).

**Брахидактилия** – укорочение пальцев.

**Вектор** – инструмент генной инженерии, с помощью которого осуществляют перенос какого-либо гена в клетку-хозяина; представляет собой плазмиду или вирус, в геном которых можно внедрить чужеродную генетическую информацию.

**Веретено деления (ахраматинное)** – система микротрубочек, обеспечивающая расхождение хромосом в анафазе митоза и мейоза; формируется в профазе.

**Врожденные болезни** – имеющиеся при рождении.

**Гамета** – зрелая половая клетка растений и животных с гаплоидным набором хромосом.

**Гаплоидный набор хромосом (n)** – это такой набор хромосом, в котором каждая хромосома уникальна, т.е. представлена один раз; содержится в зрелых половых клетках.

**Гемизиготное состояние** – ген представлен в одной хромосоме, т.е. это состояние большинства генов, локализованных в половых хромосомах гетерогаметного пола (у большинства животных и у человека – мужского). Данные гены не имеют аллельной

пары, поэтому контролируемые ими признаки фенотипически проявляются даже в том случае, если ген рецессивен (например, проявление у мужчин дальтонизма или гемофилии).

**Гемизиготность** – состояние организма, при котором какой-либо ген представлен в одной хромосоме, например, гены в негомологичных участках половых хромосом.

**Гемофилия (А и В)** – генные заболевания с рецессивным типом наследования, сцепленным с X-хромосомой, обусловленные, соответственно, дефектами VIII и IX факторов крови.

**Ген** – участок молекулы ДНК (РНК), характеризующийся определенной последовательностью нуклеотидов, в котором закодирована информация о первичной структуре полипептидной цепи или РНК.

**Ген доминантный** – ген, преобладающий в паре аллелей.

**Ген рецессивный** – ген, подавляемый в паре аллелей; фенотипически проявляется только в гомозиготном состоянии.

**Генетические болезни соматических клеток:** поводом к выделению данных болезней в отдельную группу наследственных болезней послужило обнаружение при злокачественных новообразованиях специфических хромосомных перестроек в клетках, вызывающих активацию онкогенов (ретинобластома); данные изменения в генетическом материале клеток являются этиопатогенетическими для злокачественного роста и поэтому могут быть отнесены к категории генетической патологии.

**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; раздел молекулярной биологии и генетики, предметом которой является создание организмов и структур с определенной генетической программой.

**Геном** – общая генетическая информация, содержащаяся в генах организма, т.е. совокупность генов, характерных для гаплоидного набора хромосом данного вида организмов.

**Генотип** – совокупность всех генов данной особи; генетическая характеристика организма по одному или нескольким изучаемым локусам.

**Генофонд** – совокупность генотипов всех особей популяции, вида.

**Гетерогаметный пол** – особи этого пола образуют разные по составу половых хромосом гаметы.

**Гетерозигота** – организмы, в клетках которых содержатся разные аллели одного гена (например, Аа, Вв, Сс).

**Гетерохроматин** – генетически неактивные участки хромосом, постоянно находящиеся в конденсированном состоянии.

**Гибридизация** – скрещивание отличающихся по генотипу особей.

**Гидроцефалия** – избыточное накопление цереброспинальной жидкости в полости черепа.

**Гипертрихоз** – наличие волос на ушной раковине у мужчин, проявляется к 17 годам.

**Гипоплазия врожденная** – недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом его относительной массы или размеров.

**Гипотериоз** – недостаточность щитовидной железы.

**Гомогаметный пол** – особи этого пола образуют одинаковые по составу половых хромосом гаметы.

**Гомозигота** – организм, в клетках которого содержатся одинаковые аллели одного гена (например, АА или аа; ВВ или вв и т.д.).

**Гомологичные хромосомы** – идентичные хромосомы по величине и форме, а также по числу и типам генов, которые они несут, исключение составляют половые хромосомы.

**Груз генетический** – накопление в популяциях мутаций, снижающих приспособленность организмов к условиям существования.

**Группа сцепления** – совокупность всех генов, локализованных в хромосоме.

**Дактилоскопия** – изучение кожного рисунка пальцев.

**Дальтонизм** – генное заболевание с рецессивным типом наследования, сцепленным с X-хромосомой, проявляющееся нарушением цветового восприятия.

**Делеция** – тип хромосомной мутации, при которой утрачивается участок хромосомы; тип генной мутации, при которой выпадает участок молекулы ДНК.

**Деменция** – приобретенное слабоумие; стойкое малообратимое снижение уровня познавательных процессов, обеднение эмоций и нарушение поведения.

**Дискордантность** – степень различия близнецов по изучаемому признаку.

**ДНК-дезоксирибонуклеиновая кислота** – биологическая макромолекула, носитель генетической информации.

**ДНК-полимераза** – ферменты, участвующие в синтезе ДНК.



**Доминирование полное** – внутриаллельное взаимодействие, при котором доминантный ген полностью подавляет действие рецессивного гена (промежуточное наследование).

**Доминирование неполное** – внутриаллельное взаимодействие, при котором доминантный ген неполностью подавляет действие рецессивного гена (промежуточное наследование).

**Дупликация** – тип хромосомной мутации, при которой удвоен какой-либо участок хромосомы; тип генной мутации, при которой удвоен какой-либо участок ДНК.

**Закон «чистоты» гамет** – у гибридного организма гены не гибридные и находятся в чистом аллельном состоянии; в процессе мейоза из каждой пары в гамету попадает один ген.

**Зигота** – диплоидная клетка, образующаяся в результате слияния яйцеклетки и сперматозоида.

**Зонд генетический** – короткий отрезок ДНК и РНК известной структуры или функции, меченных каким-либо радиоактивным или флюоресцентным соединением.

**Инверсия** – тип хромосомной мутации, при которой последовательность генов в участке хромосомы меняется на 180°; тип генной мутации, при которой в определенном участке ДНК последовательность оснований заменена на обратную (180°).

**Интерфаза** – фаза клеточного цикла между делениями клетки, подразделяемая на пресинтетический ( $G_1$ ), синтетический (S) и постсинтетический ( $G_2$ ) периоды.

**Интрон** – участок транскрибируемой ДНК, удаляемый при сплайсинге и не участвующий в кодировании полипептидной цепи.

**Кариотип** – совокупность признаков хромосомного набора (число, размер, форма хромосом), характерных для вида, т.е. совокупность хромосом соматической клетки, характеризующая организм данного вида.

**Карта хромосомы генетическая** – графическое изображение хромосомы в виде прямой, на которой обозначен порядок расположения генов и указано расстояние между ними (в морганидах).

**Классификация хромосом человека Денверская** – классификация, учитывающая размеры, форму, положение центромеры, наличие вторичных перетяжек и спутников хромосом.

**Классификация хромосом человека Парижская** – классификация, основанная на дифференциальной окраске хромосом.

**Клеточный цикл** – четко установленная последовательность событий в клетке при вариантности их времени протекания, т.е. существование клетки от конца одного деления до конца следующего или смерти.

**Клон клеток** – чистая линия клеток, полученная в лабораторных условиях в результате митотического деления одной исходной клетки.

**Клонирование гена** – получение миллионов идентичных копий определенного участка ДНК с использованием для этих целей микроорганизмов.

**Код генетический** – система записи генетической информации в молекуле ДНК (РНК) в виде определенной последовательности нуклеотидов.

**Кодоминантные аллели** – аллели, каждый из которых проявляется в гетерозиготе (например, группа крови АВ).

**Кодон (триплет)** – последовательность трех нуклеотидов в молекуле ДНК (или иРНК), кодирующая одну из аминокислот или определяющая «знаки пунктуации» при считывании информации.

**Колинеарность** – соответствие нуклеотидов в молекуле ДНК порядку аминокислот в молекуле полипептида.

**Конкордантность** – степень сходства близнецов по изучаемому признаку.

**Конъюгация** – сближение и объединение в бивалент (тетраду) двух гомологичных хромосом, каждая из которых удвоена, происходящее в профазу I мейоза; перенос генетического материала от одной бактериальной клетки (донора) к другой (реципиенту) при их непосредственном контакте.

**Кордоцентез** – процедура взятия крови из пуповины плода.

**Криптофтальм** – недоразвитие или отсутствие глазного яблока, век и глазной щели.

**Кроссинговер** – обмен участками между хроматидами гомологичных хромосом в процессе мейоза.

**Леталь** – мутация, вызывающая гибель клетки или особи до достижения репродуктивного возраста.

**Локус** – место расположения гена в хромосоме.

**Мейоз** – способ деления соматических клеток половых желез, в результате которого из диплоидной материнской клетки образуются четыре гаплоидные дочерние клетки.

**Микрофтальмия** – малые размеры глазного яблока.

**Микроцефалия** – малые размеры головного мозга и мозгового черепа.

**Миодистрофия Дюшенна** – генное заболевание с рецессивным типом наследования, сцепленным с X-хромосомой.

**Миссенс-мутации** – генные мутации, изменяющие смысл кодона и, следовательно, приводящие к замене в белке одной аминокислоты на другую.

**Митоз** – способ деления соматических клеток, при котором из одной диплоидной материнской клетки образуется две идентичные диплоидные дочерние клетки.

**Мозаик** – индивид, у которого есть клетки с различными хромосомными наборами.

**Модификация** – фенотипические наследственные изменения признаков организма, возникающие под влиянием условий среды.

**Моносомик** – клетка, ткань, организм, в хромосомном наборе которого отсутствует одна из хромосом.

**Моносомия** – отсутствие одной из хромосом в диплоидном наборе.

**Муковисцидоз** – генное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

**Мукополисахаридозы** – группа генных заболеваний преимущественно с аутосомно-рецессивным типом наследования; врожденный дефект обмена мукополисахаридов.

**Мультифакториальные болезни** – болезни, которые развиваются в результате взаимодействия определенных комбинаций аллелей разных локусов и специфических воздействий факторов окружающей среды.

**Мутаген** – фактор, вызывающий мутацию.

**Мутагенез** – процесс возникновения мутаций.

**Мутант** – организм, несущий мутантный аллель.

**Мутация** – скачкообразное стойкое изменение генетического материала.

**Нанизм** – карликовость.

**Наследование** – процесс передачи генетической информации.

**Наследственная болезнь** – болезнь, для которой этиологическим фактором является генная, хромосомная или геномная мутация.

**Наследственность** – способность живых систем передавать из поколения в поколение особенности морфологии, физиологии и индивидуального развития в определенных условиях среды.

**Неаллельные гены** – гены, детерминирующие развитие разных признаков, располагаются в различных локусах гомологичных хромосом или в разных хромосомах.

**Нерасхождение хромосом** – явление при делении клеток: в результате обе гомологичные хромосомы или сестринские хроматиды отходят к одному полюсу, образуя анеуплоидные клетки.

**Нонсенс-мутации** – генные мутации, приводящие к образованию кодона-терминатора вместо смыслового кодона.

**Норма реакции** – определяемые генотипом границы модификационной изменчивости.

**Нуклеоид** – генетический аппарат прокариот.

**Нуклеосома** – участок хромосомы, состоящий из двухцепочечной ДНК (около 200 пар оснований), которая образует вокруг белковой сердцевины, состоящей из 8 молекул белков-гистонов около 2 витков.

**Нуклеотид** – мономер ДНК или РНК, в состав которого входят азотистое основание, углевод и остаток фосфорной кислоты.

**Нуллисомик** – анеуплоид, в кариотипе которого отсутствует пара гомологичных хромосом.

**Онкоген** – ген, вызывающий злокачественный рост.

**Пенетрантность** – частота фенотипического проявления гена; процентное отношение числа особей, у которых ген фенотипически проявился, к числу особей, имеющих данный ген.

**Периоды критические** – периоды наибольшей чувствительности организма к воздействию неблагоприятных факторов среды.

**Плейотропия** – множественность проявления действия гена, т.е. способность гена детерминировать проявление нескольких признаков.

**Пол** – совокупность морфологических, физиологических, биохимических, поведенческих и других признаков организма, обеспечивающих репродукцию.

**Пол гетерогаметный** – пол, имеющий разные половые хромосомы и дающий разные типы гамет.

**Пол гомогаметный** – пол, имеющий одинаковые половые хромосомы и дающий один тип гамет.

**Полимерия (полигенное наследование)** – межаллельное взаимодействие, при котором гены разных аллельных пар отвечают за степень проявления одного признака.

**Полиморфизм** – одновременное присутствие в популяции нескольких форм гена или признака.

**Полиплоидия** – это явление, приводящее к изменению числа хромосом в клетках организма, кратное гаплоидному.

**Половой хроматин** – окрашивающееся тельце (инактивированная X-хромосома) в клеточном ядре, число которых всегда на единицу меньше, чем число X-хромосом.

**Половые хромосомы** – хромосомы, различающиеся у двух полов; обычно обозначаются как X и Y.

**Пренатальная (дородовая диагностика)** – комплекс методов для выявления возможной патологии плода в разные сроки беременности.

**Признаки, сцепленные с полом (X-сцепленные, Y-сцепленные)** – признаки, детерминируемые генами, локализованными в половых хромосомах.

**Пробанд** – лицо, по отношению к которому строится родословная.

**Прогерия** – преждевременное старение.

**Промотор** – участок молекулы ДНК, ответственный за связывание РНК-полимеразы, и с которого начинается транскрипция.

**Процессинг** – посттранскрипционная модификация про-иРНК; включает образование на 5'конце кэпа, удаление интронов, синтез на 3'конце полиА-последовательности.

**Рекомбинантная ДНК** – это искусственно полученная молекула ДНК.

**Рекомбинация** – перегруппировка генов при образовании гамет у гибридов.

**Репарация** – восстановление поврежденной структуры ДНК.

**Репликация ДНК** – синтез дочерней цепи ДНК на исходной (матричной) ее цепи.

**Репликон** – единица репликации молекулы ДНК; участок молекулы ДНК от точки начала одной репликации до точки начала другой.

**Рестриктазы** – ферменты, способные узнавать определенные последовательности нуклеотидов в молекуле нуклеиновой кислоты и разрезать ее в этих участках на отдельные фрагменты.

**Рибосома** – органоид цитоплазмы, состоящий из большой и малой субчастиц, на котором происходит синтез полипептида.

**РНК** – рибонуклеиновые кислоты – одноцепочечные молекулы нуклеиновых кислот, участвующие в процессах биосинтеза белка и выполняющие разные функции (иРНК, тРНК, рРНК).

**Родословная** – схема, показывающая родство между членами одной семьи в ряду поколений.

**Секвенирование** – определение нуклеотидной последовательности ДНК с помощью ферментов рестриктаз.

**Семейные болезни** – болезни, наблюдающиеся у нескольких членов семьи в одном или нескольких поколениях.

**Сибсы** – братья и сестры разной степени родства.

**Синдактилия** – полное или частичное сращение соседних пальцев кисти или стопы.

**Синдром генетический** – генетически контролируемый комплекс многих совместно возникающих признаков, часто связанный с плейотропным (множественным) действием одного гена.

**Скрининг (просеивание)** – обследование больших групп людей на выявление каких-либо состояний (болезней или носительства) с целью активной профилактики тяжелых форм болезней; предположительное выявление не диагностированной ранее болезни с помощью простых методов, дающих быстрый ответ.

**Сцепленное наследование** – совместное наследование генов, расположенных в одной хромосоме; сцепление генов составляет смысл закона сцепления Т.Моргана.

**Тератогены** – вещества, вызывающие врожденные пороки развития.

**Тератология** – наука, изучающая уродства и аномалии развития.

**Терминация** – завершение репликации, транскрипции и трансляции.

**Транзиция** – мутация структурных генов, при которой происходит замена одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое пиримидиновое.

**Трансверсия** – мутация структурных генов, при которой происходит замена пуринового основания на пиримидиновое или пиримидинового на пуриновое.

**Трансгеноз** – процедура (или процесс) передачи дополнительной чужеродной генетической информации в организм.

**Трансдукция** – перенос генов из одной бактериальной клетки в другую при помощи бактериофага.

**Транскриптон** – единица считывания генетической информации у эукариот.

**Транскрипция** – считывание наследственной информации при экспрессии гена; перенос генетической информации от ДНК к РНК.

**Трансляция** – передача наследственной информации; синтез белковой молекулы, т.е. перевод последовательности оснований иРНК в последовательность аминокислот в полипептидной цепи.

**Трансформация** – поглощение изолированной ДНК бактерии-донора клетками реципиента.

**Трисомия** – наличие добавочной хромосомы в кариотипе диплоидного организма; вид полисомии, при которой имеются три гомологичные хромосомы.

**Фенокопии** – наследственные изменения фенотипа, сходные с проявлением определенных мутаций.

**Фенотип** – совокупность признаков и свойств организма, развивающихся при взаимодействии генотипа с факторами среды.

**Ферментопатии** – болезни обмена веществ, вызываемые нарушением активности ферментов вследствие генных мутаций.

**Фетоскопия** – внутриутробный осмотр плода фиброоптическим эндоскопом.

**Фетотерапия (плодная терапия; перинатальная терапия)** – лечение плода до рождения.

**Фрагменты Оказаки** – короткие фрагменты ДНК, образуемые в результате прерывистой репликации, впоследствии соединяемые в непрерывную цепь.

**Хорионбиопсия** – взятие эпителия ворсинок хориона для цитогенетических и биохимических исследований.

**Хроматиды** – субъединицы редулицированной хромосомы, будущие хромосомы.

**Хроматин** – дезоксирибонуклеопротеид, комплекс ДНК и гистоновых белков.

**Хромосомная теория наследственности:** сформулировал Т.Морган; единицей наследственности является ген, занимающий постоянный локус в хромосоме и наследующийся совместно с другими ее генами; совокупность генов, входящих в состав одной хромосомы, образует группу сцепления; каждая хромосома уникальна по набору заключенных в ней линейно расположенных генов; число групп сцепления в наследственном материале организмов данного вида определяется количеством хромосом в гаплоидном наборе их половых клеток (например, у человека – 23 группы сцепления).

**Центромера** – область хромосомы, к которой прикрепляются нити веретена деления.

**Экзоны** – информативные участки структурных генов эукариот.

**Экспрессивность** – степень фенотипического проявления гена.

**Эухроматин** – генетически активные участки хромосом.

**РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА***Основная*

1. Айала, Ф. Современная генетика / Ф. Айала, Дж. Кайгер. – М.: Мир, 1987. Т. 1. – 295 с.; Т. 2. – 368 с.; Т. 3. – 385 с.
2. Алиханян, С.И. Общая генетика / С.И. Алиханян, А.П. Акифьев, Л.С. Чернин. – М.: Высш. шк., 1985.
3. Бочков, Н.П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков. – М.: Медицина, 1997. – 238 с.
4. Бутвиловский, В.Э. Сборник задач по общей и медицинской генетике: учеб. пособие / В.Э. Бутвиловский, Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская, В.Э. Давыдов. – Минск: БГМУ, 2001. – 161 с.
5. Дубинин, Н.П. Общая генетика / Н.П. Дубинин. – М.: Наука, 1986. – 559 с.
6. Жученко, А.А. Генетика / А.А. Жученко, Ю.Л. Гужов, В.А. Пухальский. – М.: Колос, 2004. – 480 с.
7. Заяц, Р.Г. Общая медицинская генетика. Лекции и задачи / Р.Г. Заяц, В.Э. Бутвиловский, И.В. Рачковская, В.Э. Давыдов. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. – 320 с.
8. Инге-Вечтомов, С.Г. Генетика с основами селекции / С.Г. Инге-Вечтомов. – М.: Высш. шк., 1989. – 591 с.
9. Каминская, Э.А. Общая генетика / Э.А. Каминская. – Минск: Вышэйшая школа, 1992. – 391 с.
10. Картель, Н.А. Генетика. Энциклопедический словарь / Н.А. Картель, Е.Н. Макеева, А.М. Мезенко. – Минск: Тэхналогія, 1999. – 448 с.
11. Кукушкина, Л.М. Генетические и клинические особенности детей с нарушениями психического развития / Л.М. Кукушкина. – Минск: БГТУ, 2003. – 38 с.
12. Мастюкова, Е.М. Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии: учеб. пособие / Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина. – М.: Владос, 2001. – 367 с.
13. Сингер, М. Гены и геномы / М. Сингер, П. Берг. – М.: Мир, 1998. Т. 1. – 373 с.; Т. 2. – 391 с.
14. Шевченко, В.А. Генетика человека: учебник / В.А. Шевченко, Н.А. Топорнина, Н.С. Стволинская. – М.: Владос, 2002. – 240 с.
15. Ярыгин, В.Н. Биология: учебник / В.Н. Ярыгин, В.И. Васильева, И.Н. Волков, В.В. Синельникова. – М.: Высш. шк., 1997. Кн. 1 – 448 с.; Кн. 2. – 352 с.

*Дополнительная*

1. Асанов, А.Ю. Основы генетики и наследственные нарушения развития детей / А.Ю. Асанов, Н.С. Демикова, Н.С. Морозов. – М.: Академия, 2003. – 216 с.



2. Гайнутдинов, И.К. Медицинская генетика / И.К. Гайнутдинов, Э.Д. Рубак. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. – 315 с.
3. Лильин, Е.Т. Генетика для врачей / Е.Т. Лильин, Е.А. Богомазов, П.В. Гофман-Кадошников. – М.: Медицина, 1990. – 256 с.
4. Мариничева, Г.С. Умственная отсталость при наследственных болезнях / Г.С. Мариничева, В.И. Гаврилов. – М.: Медицина, 1989. – 255 с.
5. Мutowин, Г.Р. Основы клинической генетики / Г.Р. Мutowин. – М.: Высшая школа, 2001. – 234 с.
6. Орлова, Н.Н. Сборник задач по общей генетике / Н.Н. Орлова, В.М. Глазер, А.И. Ким [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 2001. – 144 с.
7. Парамонова, Н.С. Медицинская генетика / Н.С. Парамонова, Т.А. Лашковская, Н.И. Янковская. – Гродно: ГрГМУ, 2007. – 88 с.
8. Приходченко, Н.Н. Основы генетики человека / Н.Н. Приходченко, Т.П. Шкурат. – Ростов н/Д: Феникс, 1997. – 357 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
ГЛАВА 1. Методы исследований генетики человека.....	4
1.1. Клинико-генеалогический метод.....	4
1.1.1. Правила составления родословной.....	5
1.1.2. Анализ родословной.....	6
1.2. Цитогенетический метод.....	9
1.3. Близнецовый метод.....	9
1.4. Популяционно-статистический метод.....	12
1.5. Биохимические методы.....	13
1.6. Молекулярно-генетические методы.....	14
1.7. Методы генетики соматических клеток.....	14
1.8. Иммуногенетический метод.....	15
1.9. Метод дерматоглифики.....	15
ГЛАВА 2. Основы молекулярной генетики.....	19
2.1. Строение и функции нуклеиновых кислот.....	19
2.1.1. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК).....	19
2.1.2. Рибонуклеиновая кислота (РНК).....	20
2.2. Особенности генома эукариот.....	22
2.3. Генетическая роль нуклеиновых кислот.....	23
2.4. Передача информации в клетках.....	24
2.4.1. Репликация ДНК.....	25
2.4.2. Транскрипция.....	26
2.4.2.1. Инициация транскрипции.....	27
2.4.2.2. Элонгация транскрипции.....	27

## ОГЛАВЛЕНИЕ

2.4.2.3. Терминация транскрипции.....	28
2.4.2.4. Информационная РНК.....	28
2.4.3. Генетический код и его характеристика.....	29
2.4.4. Трансляция.....	30
2.4.4.1. Инициация трансляции.....	31
2.4.4.2. Элонгация трансляции.....	31
2.4.4.3. Терминация трансляции.....	32
2.5. Биотехнология. Генная и клеточная инженерия.....	32
ГЛАВА 3. Цитологические основы наследственности.....	36
3.1. Строение и функции хромосом.....	36
3.2. Клеточный цикл.....	39
3.3. Митоз и его биологическое значение.....	40
3.4. Мейоз и его биологическое значение.....	41
ГЛАВА 4. Закономерности наследования признаков.....	45
4.1. Законы наследственности Г. Менделя.....	45
4.2. Взаимодействие генов.....	48
4.3. Генетика пола и сцепленное с полом наследование.....	53
ГЛАВА 5. Изменчивость.....	59
5.1. Модификационная изменчивость.....	59
5.2. Тератогенез, морфозы, фенкопии.....	61
5.3. Комбинативная изменчивость и ее механизмы.....	63
5.4. Мутационная изменчивость.....	63
5.4.1. Классификация мутаций.....	64
5.4.2. Генные мутации.....	65
5.4.2.1. Мутации по типу замены азотистых оснований.....	66
5.4.2.2. Мутации со сдвигом рамки считывания.....	66
5.4.2.3. Мутации по типу инверсии нуклеотидных последовательностей в гене.....	67
5.4.3. Хромосомные мутации.....	68
5.4.4. Геномные мутации.....	69
ГЛАВА 6. Наследственные болезни.....	72
6.1. Классификация наследственных болезней.....	72
6.2. Генные болезни.....	73
6.2.1. Классификация генных болезней.....	74
6.2.2. Общие закономерности патогенеза генных болезней.....	75
6.2.3. Главные черты клинической картины.....	76
6.2.3.1. Особенности клинической картины.....	76
6.2.3.2. Клинический полиморфизм.....	78
6.2.3.3. Генетическая гетерогенность.....	79
6.3. Хромосомные болезни.....	79
6.4. Болезни с наследственной предрасположенностью.....	83

## Оглавление

ГЛАВА 7. Генные болезни.....	88
7.1. Врожденные дефекты обмена.....	88
7.1.1. Наследственные болезни аминокислотного обмена.....	89
7.1.2. Нарушения обмена углеводов.....	90
7.1.3. Сфинголипидозы: болезнь Тей-Сакса.....	92
7.2. Наследственные болезни нервно-мышечной системы.....	92
7.3. Генетика сенсорных нарушений.....	94
7.3.1. Моногенные нарушения зрения.....	95
7.3.2. Наследственная моносимптоматическая (изолированная) глухота и тугоухость.....	97
7.4. Генетические основы речевых расстройств.....	98
ГЛАВА 8. Хромосомные болезни.....	101
8.1. Синдромы, обусловленные нарушениями в системе аутосом.....	101
8.2. Синдромы, обусловленные нарушениями в системе половых хромосом.....	104
8.3. Синдромы, обусловленные нарушениями в структуре хромосом.....	106
8.4. Умственная отсталость при наследственных болезнях.....	107
ГЛАВА 9. Диагностика, лечение и профилактика наследственных болезней.....	109
9.1. Методы диагностики наследственных болезней.....	109
9.2. Принципы лечения наследственных болезней.....	110
9.2.1. Симптоматическое лечение.....	110
9.2.2. Патогенетическое лечение.....	112
9.2.3. Этиологическое лечение.....	113
9.3. Профилактика наследственных болезней.....	115
9.4. Медико-генетическое консультирование, его этапы, эффективность.....	117
9.5. Пренатальная (дородовая) диагностика.....	118
9.6. Геном человека и молекулярная медицина.....	120
Словарь основных терминов и понятий.....	125
Рекомендуемая литература*.....	136

---

\* Литературу из данного списка автор использовал при подготовке пособия.

Учебное издание

**ИНДУШКО** Галина Ивановна

## ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

Пособие

Ответственный за выпуск: *М.В. Вахмянина*

Компьютерная вёрстка: *М.И. Верстак*

Дизайн обложки: *О.В. Канчуга*

Подписано в печать 05.01.2011. Формат 60×84/16.  
Бумага офсетная. Ризография. Гарнитура Таймс.  
Усл. печ. л. 8,14. Уч.-изд. л. 8,0. Тираж 150 экз. Заказ .

Издатель и полиграфическое исполнение:

Учреждение образования «Гродненский государственный  
университет имени Янки Купалы».

ЛИ № 02330/0549484 от 14.05.2009.

ЛП № 02330/0494172 от 03.04.2009.

Пер. Телеграфный, 15а, 230023, Гродно.

ISBN 978-985-515-439-7



9 789855 154397 >