

**Б.С. МАМБЕТПАЕВА**

**ВОПРОСЫ  
МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ**

---

*Учебное пособие*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
АО «Медицинский Университет Астана»

Б.С. Мамбетпаева

# ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

*Учебное пособие*

*Б.С.М.*



АСТАНА, 2024

УДК: 577.2(075.8)

ББК 28.070я73

М 22

*Утверждено и рекомендовано к изданию Учебно-методическим советом  
АО «Медицинский университет Астана»  
в качестве дополнительной учебной литературы*

**Рецензенты:**

1. Шайхин С.М. – заведующий лабораторией генетики и биохимии микроорганизмов РГП «Республиканская коллекция микроорганизмов», д.б.н.
2. Сейтембетова А.Ж. – профессор кафедры общей и биологической химии АО «Медицинский Университет Астана», д.х.н.
3. Култанов Б.Ж. – заведующий кафедрой молекулярной биологии и медицинской генетики РГП «Карагандинский государственный медицинский университет», д.б.н.

**М 22** Б.С. Мамбетпаева. **Вопросы медицинской генетики: учебное пособие** (2-ое изд.). Астана: Издательство «АҚНҰР», 2024. - 152 с.

**ISBN 978-601-7407-76-6**

Вопросы медицинской генетики являются фундаментальными при изучении медико-биологических и клинических дисциплин. Настоящее учебное пособие отражает современные достижения в области молекулярной биологии и медицинской генетики.

В данном пособии рассматриваются вопросы структурной организации генетического аппарата клетки и организация генома человека, типы наследования признаков, вопросы онтогенеза человека и дифференциальной активности генов. В книге рассматриваются вопросы классификации, этиологии и патогенеза на молекулярно-генетическом уровне врожденных пороков развития, наследственных болезней. Раздел «Наследственные болезни» включает в себя большой перечень заболеваний, в котором подробно представлена информация о фенотипических признаках генных, хромосомных, мультифакториальных и других болезней.

Особенности данного пособия: краткость: основной материал по дисциплине в небольшом объеме; наглядность: множество примеров и иллюстраций.

В учебном пособии систематизирован теоретический материал который был использован для лекций по молекулярной биологии и медицинской генетике. Этот материал лекций предоставляет студентам начальные, базовые знания для дальнейшего углубленного изучения предмета.

УДК: 577.2(075.8)

ББК 28.070я73

**ISBN 978-601-7407-76-6**

© Б.С. Мамбетпаева, 2024

© ИП «АҚНҰР», 2024

# СОДЕРЖАНИЕ

Перечень сокращений .....	5
Введение .....	6
<b>Раздел 1. Вопросы молекулярной биологии клетки .....</b>	<b>9</b>
1.1 Молекулярные основы структуры и функций клеток .....	9
1.2 Строение и функции хромосом. Кариотип человека .....	11
1.3 Понятие о гене .....	15
1.4 Мутации – причина наследственных патологий .....	17
1.5 Клеточный цикл .....	19
1.6 Гаметогенез .....	24
<b>Раздел 2. Основы общей генетики .....</b>	<b>26</b>
2.1 Законы Менделя .....	28
2.2 Наследование генетического материала .....	31
2.3 Типы моногенного наследования признаков .....	33
2.4 Цитоплазматическое наследование .....	35
2.5 Генокопии и фенокопии – основы генетического полиморфизма наследственных болезней .....	36
2.6 Виды взаимодействия аллельных генов .....	37
2.7 Виды взаимодействия неаллельных генов .....	40
2.8 Основы популяционной генетики .....	43
2.9 Основы экогенетики, фармакогенетики .....	51
<b>Раздел 3. Генетика развития .....</b>	<b>55</b>
3.1 Онтогенез .....	55
3.2 Периоды онтогенеза .....	56
3.3 Дифференциальная активность генов – основа морфогенеза .....	60
3.4 Врожденные пороки развития. Тератогенез .....	64
3.5 Стволовые клетки, применение в медицине .....	68
<b>Раздел 4. Наследственные болезни .....</b>	<b>70</b>
4.1 Генные болезни .....	71
4.2 Хромосомные болезни .....	87
4.3 Мультифакториальные болезни (болезни с наследственной предрасположенностью) .....	94
4.4 Болезни с нетрадиционным (неклассическим) типом наследования .....	98
4.5 Генетические болезни соматических клеток .....	102

<b>Раздел 5. Методы изучения генетики человека и лабораторная диагностика наследственных болезней</b> .....	103
5.1 Методы изучения генетики человека .....	104
5.2 Методы пренатальной диагностики наследственных болезней ...	114
5.3 Медико-генетическое консультирование .....	117
5.4 Принципы лечения наследственных болезней .....	119
5.5 Основы профилактики наследственной патологии .....	121
<b>Заключение</b> .....	123
<b>Контрольные вопросы и задачи</b> .....	124
Тестовые задания .....	124
Задачи .....	128
<b>Приложения</b> .....	133
Генетические термины .....	133
Библиографический список .....	148
Ответы к тестовым заданиям .....	149

**ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ**

АТФ	–	аденозинтрифосфат
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
мРНК	–	матричная рибонуклеиновая кислота
н.п.	–	нуклеотидные последовательности
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
рРНК	–	рибосомальная рибонуклеиновая кислота
тРНК	–	транспортная рибонуклеиновая кислота
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
ЦНС	–	центральная нервная система
мтДНК	–	митохондриальная ДНК
УФ-лучи	–	ультрафиолетовые лучи
ГСК	–	гемопозитические стволовые клетки
МСК	–	мезенхимальные стволовые клетки
ММСК	–	мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки
ЭПС	–	эндоплазматическая сеть

## ВВЕДЕНИЕ

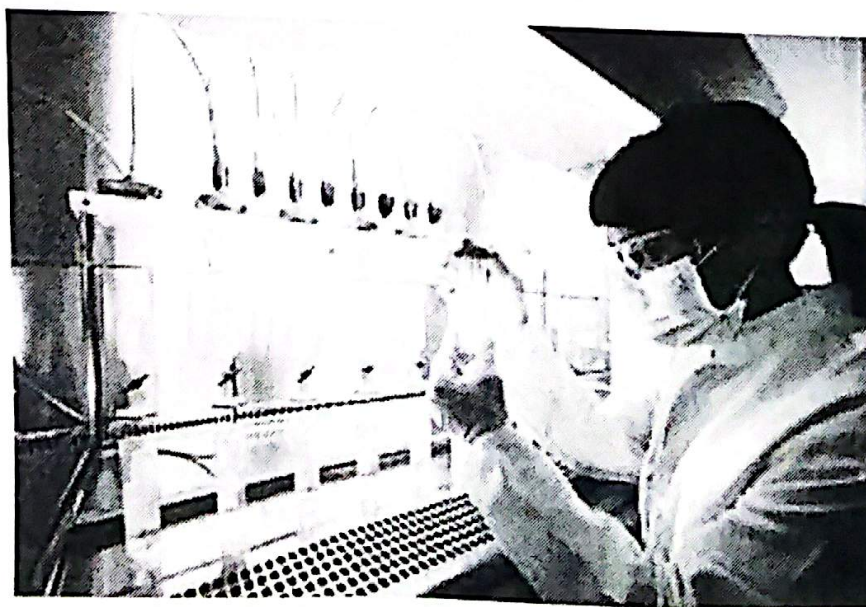
Медицинская генетика – наука, которая изучает явления наследственности и изменчивости в различных популяциях людей, особенности проявления и развития нормальных и патологических признаков, зависимость заболеваний от генетической предрасположенности и условий окружающей среды.

В задачи медицинской генетики входят изучение:

1. наследственных болезней, закономерностей их наследования, особенностей патогенеза, лечения и профилактики;
2. наследственной предрасположенности и резистентности к наследственным болезням;
3. патологической наследственности;
4. теоретических медико-биологических проблем (биосинтез видоспецифических белков, синтез

иммунных антител, генетические механизмы канцерогенеза);

5. вопросов генной инженерии, разрабатывающей методы лечения наследственных болезней путем переноса генов нормального метаболизма в ДНК больного. Познавание молекулярно-генетических закономерностей явилось базой для углубленного понимания многих процессов, происходящих в организме здорового и больного человека, послужило основой для учения о наследственных болезнях, для дальнейшего развития таких важнейших для медицины наук, как микробиология, вирусология, эндокринология, иммунология, фармакология. На основе исследований молекулярной генетики удастся создавать новые высокоэффективные лекарственные средства.



*Рисунок. Молекулярно-генетическая лаборатория*

Немаловажное значение для целей здравоохранения имеет также исследование процессов генетической рекомбинации, в результате которой происходит обмен генами и участками хромосом. Эти процессы лежат в основе внедрения генетического материала ряда вирусов и их копий в хромосомы живых организмов, включая человека. Поэтому их изучение необходимо при разработке методов борьбы с вирусными заболеваниями. Кроме того, знание процессов генетической рекомбинации существенно для выяснения способов обмена генами между разными организмами, а также для построения генетических карт, в т.ч. у человека.

Медицинская генетика продолжает интенсивно расширяться в разных направлениях: геномика, цитогенетика, молекулярная и биохимическая генетика, иммуногенетика, генетика развития, популяционная генетика, клиническая генетика, фармакогенетика, экологическая генетика, нутригенетика, токсикогенетика.

Развитие медицинской генетики связано с прогрессом во многих областях теоретической и клинической медицины. В медицинской генетике используются те же методы, что и в генетике человека, цитогенетике и молекулярной генетике. Для установления типа наследования заболевания в основном применяют генеалогический метод.

Моделирование наследственных болезней человека на животных,

широко применяющееся в экспериментальной медицинской генетике, позволяет решать не только чисто генетические вопросы: существование генетической гетерогенности некоторых наследственных болезней, генетическая организация сложных локусов, регуляция активности генов, но и вопросы патогенеза наследственных болезней, особенно врожденных пороков развития, и разработки методов генетической инженерии. В популяционной медицинской генетике, генетическом анализе, анализе сцепления широко применяется математическое моделирование с использованием компьютерной техники.

Открытия в области биохимической генетики и цитогенетики позволили обнаружить новые наследственные аномалии. Как правило, выявляется, что та или иная известная ранее наследственная болезнь представляет группу клинически сходных, но генетически разных состояний (явление генетической гетерогенности). Число вновь выявленных форм наследственных болезней увеличивается с каждым годом. Растет количество впервые описанных наследственных заболеваний. По данным Мак-Кьюсика (V.A. McKusick) на 1986 г. описано 2201 аутосомно-доминантных, 1420 аутосомно-рецессивных и 286 доминантных и рецессивных заболеваний, сцепленных с полом. Чрезвычайно велико разнообразие хромосомных болезней: известно более 800 раз-

личных хромосомных aberrаций, частичных или полных анеуплоидий, приводящих к различным нарушениям развития, как правило, тяжелым.

В области генетики мультифакториальных заболеваний, к которым относятся ишемическая болезнь сердца, психозы, сахарный диабет, язвенная болезнь, большинство изолированных пороков развития, по-видимому, некоторые инфекционные заболевания (туберкулез, лепра, ревматизм), интенсивно развиваются теоретические исследования в области особого направления медицинской генетики – генетической эпидемиологии.

При некоторых наследственных болезнях обмена веществ биохимические проявления мутантных генов предшествуют появлению клинических симптомов; в ряде таких случаев разработаны методы эффективного терапевтического купирования клинических проявлений при своевременном выявлении биохимического дефекта, обуславливающего заболевания. Эти два обстоятельства послужили основанием для разработки первых программ массового скрининга (просеивания) новорожденных с целью выявления потенциальных больных некоторыми видами наследственных болезней обмена веществ.

Первые программы массового скрининга были начаты в 60-е гг. 20 в. в отношении фенилкетонурии и галактоземии. В настоящее время во многих популяциях широко прово-

дится скрининг в отношении фенилкетонурии, гипотиреоза, врожденной гиперплазии надпочечников, некоторых наследственных болезней обмена веществ.

Массовый скрининг дополняется подтверждающей диагностикой и назначением соответствующего лечения, что обеспечивает практически полную реабилитацию потенциальных больных. Следует так же указать на скрининг супружеских пар с целью выявления гетерозиготного носительства некоторых мутантных генов. Этот вид скрининга, будучи дополнен соответствующими методами пренатальной диагностики, позволяет эффективно снижать в популяции число больных с определенной наследственной патологией.

Для скрининга супругов на гетерозиготное носительство все шире применяют ДНК-диагностику. Этиологическая коррекция наследственных болезней может быть достигнута только через генную терапию. Созданы все предпосылки для применения методов генетической инженерии с целью введения в клетки больного организма нормального гена или даже замещения мутантного гена нормальным. Однако для успешного использования генной терапии у человека еще придется решить ряд принципиальных вопросов, связанных с обеспечением генетической безопасности

## Раздел 1. ВОПРОСЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ КЛЕТКИ

---

### 1.1 Молекулярные основы структуры и функций клеток

Молекулярные основы структуры и функций клеток разных тканей, их субструктур, их взаимодействия, протекающих в них процессов роста, развития, размножения и гибели, патологических нарушений их жизнедеятельности определяют клинические проявления болезней и имеют важнейшее значение для диагностики и лечения. Наглядным примером достижений этой области является завершение проекта «Геном», позволившие, объединенными усилиями ученых ряда стран, установить полную последовательность нуклеотидов дезоксирибонуклеиновой кислоты, образующей геном человека. Эти сведения значительно расширили выявление и характеристику генов, кодирующих многие ферменты и другие жизненно-важные белки, что углубило понимание не только нормальных процессов жизнедеятельности, но и их нарушений, этиологии и патогенеза многих болезней, в особенности наследственных.

**Основные компоненты эукариотической клетки:**

**Плазмолемма** (клеточная оболочка, гликокаликс) – цитоплазматическая мембрана, барьер для растворимых в воде молекул, который отделяет внутреннее содержимое клетки от внешней среды. Она сос-

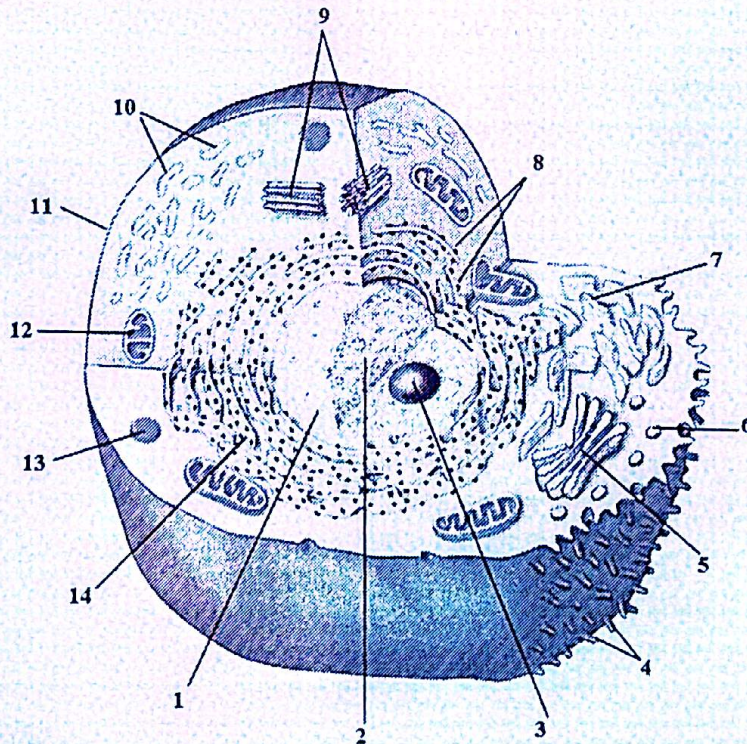
тоит из двух параллельных рядов фосфолипидов, которые образуют гидрофобную липидную прослойку между двумя гидрофильными слоями из фосфатных групп. Плазмолемма пронизана различными белками, гидрофобные части которых находятся внутри билипидного слоя, а гидрофильные – на внешней и внутренней поверхности мембраны.

**Цитоплазма** – состоит из гелеобразного *цитозоля*, содержащего запасы гликогена, липидные включения и *свободные рибосомы*. *Цитозоль* пронизан рядами взаимосоединенных волокон и трубочек, образующих *цитоскелет*. *Цитоскелет* образуют микротрубочки, микрофиламенты и промежуточные филаменты. *Органоиды общего назначения* (эндоплазматическая сеть (ЭПС), аппарат Гольджи, лизосомы, клеточный центр, митохондрии, рибосомы). *Митохондрии* – самые крупные и наиболее распространенные в цитоплазме органеллы, основной функцией которых служит обеспечение организма энергией посредством синтеза АТФ. В митохондриях содержатся ДНК и рибосомы, а также присутствуют ферменты необходимые для функционирования цикла трикарбоновых кислот, а также большое количество ферментов, участвующих в окисле-

нии жирных кислот. ЭПС – основной центр синтеза белков и липидов, которые также служат начальным этапом секреторного пути белков. ЭПС играет важную роль в нейтрализации токсинов. Белки синтезируемые в ней, затем попадают в комплекс Гольджи – ряд расположенных друг над другом сплюснутых везикул. После этого белки депонируются или попадают секреторные везикулы для осуществления экзоцитоза, т.е. выведения из клетки в ответ на внешнее воздействие. *Органоиды специального назначения* присутствуют только в специализированных клетках отдельных типов представляют собой выросты цитоплазмы, в котором на-

ходится осевая нить, или аксонема (реснички, жгутики, микроворсинки, микрофибриллы и др.).

**Ядро** (хроматин, ядерный сок, ядрышки, ядерная оболочка) – клетка служит хранилищем огромного объема генетической информации и одновременно центром ее активной экспрессии. Существует большое количество различных типов клеток (клетки эпителия, печени, нервных волокон и др.), особенности метаболизма которых обусловлены находящимися в их цитоплазме органеллами, а также множеством растворимых ферментов, характерных для каждого вида клеток



**Рисунок.** Строение эукариотической клетки

1 - ядерная оболочка, 2 - ядро, 3 - ядрышко, 4 - микроворсинки, 5 - аппарат Гольджи, 6 - везикулы (лизосомы - один из видов везикул), 7 - гладкая ЭПС, 8 - шероховатая ЭПС, 9 - центриоли, 10 - вакуоли, 11 - плазмолемма, 12 - митохондрии, 13 - пластиды, 14 - рибосомы (расположены на шероховатой ЭПС)

## 1.2 Строение и функции хромосом. Кариотип человека

Хромосома – структурный элемент клеточного ядра. Каждая хромосома состоит из очень длинной молекулы ДНК, связанной с РНК и белками, образующей вещество известно как хроматин. Способность к окрашиванию используют в диагностических целях для визуального исследования хромосом, их идентификации и выявления патологий. Различают слабо окрашенные части (эухроматин) и области с более выраженной окраской (гетерохроматин).

Генетическая информация (геном) заключена в молекуле ДНК и кодирована определенной последовательностью азотистых оснований в ДНК. Основная часть этой информации находится в составе хромосом в ядре клетки, а также небольшое количество ДНК в виде свободных цепочек локализованных в митохондриях цитоплазмы. Ядра присутствуют практически во всех клетках организма человека, за исключением эритроцитов и клеток хрусталика.

Все хромосомы имеют центромеру или первичную перетяжку, две теломеры и два плеча. *Центромера* – очень важная часть хромосомы, определяющая движение хромосомы и имеющая сложное строение. ДНК центромеры отличается характерной последовательностью нуклеотидов и специфическими белками. В зависимости от расположения центромеры различают акроцентрические, субметацентрические и метацентрические

хромосомы. *Центромера* представляет собой недуплицированный участок ДНК, которая дуплицируется в начале анафазы митоза.

*Кинетохор* – органелла, которая локализована на каждой стороне каждой центромеры в период ранней профазы митоза и облегчает полимеризацию димеров тубулина, необходимую для образования микротрубочек митотического веретена (веретена деления).

*Теломерой* называют специализированный участок конца хромосомы. К ней прикрепляются теломерспецифические белки, образующие «шапочку» (*cap*) для защиты конца хромосомы. Теломеры предположительно препятствуют патологическому слиянию концов хромосом конец в конец, обеспечивают полноту репликации, участвуют в образовании пар хромосом во время мейоза и помогают восстанавливать внутреннюю структуру ядра на стадии интерфазы путем присоединения хромосом к ядерной мембране.

Хромосомы, имеющие одинаковый порядок генов, называют *гомологичными*. У них одинаковое строение (длина, расположение центромеры и т.д.). Негомологичные хромосомы имеют разный генный набор и разное строение.

*Кариотип* – диплоидный набор хромосом, свойственный соматическим клеткам организмов данного вида, являющийся видоспецифическим

ким признаком и характеризующийся определенным числом, строением и генетическим составом хромосом.

Индивидуальные хромосомы, которые составляют 23 пары сильно различаются по размерам и расположению центromеры. Хромосомы окрашиваются специальными красителями для определения разницы в их составе.

Одной из основных целей исследования генома человека является построение точной и подробной карты каждой хромосомы. На генетической карте показано относительное расположение генов и других генетических маркеров на хромосоме, а также относительное расстояние между ними.

Генетическим маркером для составления карты потенциально может

быть любой наследуемый признак – цвет глаз или длина фрагментов ДНК. Главное при этом – наличие легко выявляемых межиндивидуальных различий рассматриваемых маркеров.

К настоящему времени для всех хромосом человека построены мелкокомасштабные генетические карты с расстоянием между соседними маркерами в 7 – 10 млн пар оснований.

Митохондриальная ДНК представляет собой небольшую кольцевую молекулу длиной 16 569 пар оснований. В отличие от ДНК ядерного генома она не связана с белками, а существует в «чистом» виде. В митохондриальных генах отсутствуют интроны, а межгенные промежутки очень невелики. Эта небольшая молекула содержит 13 генов, кодирующих белки и 22 гена тРНК.

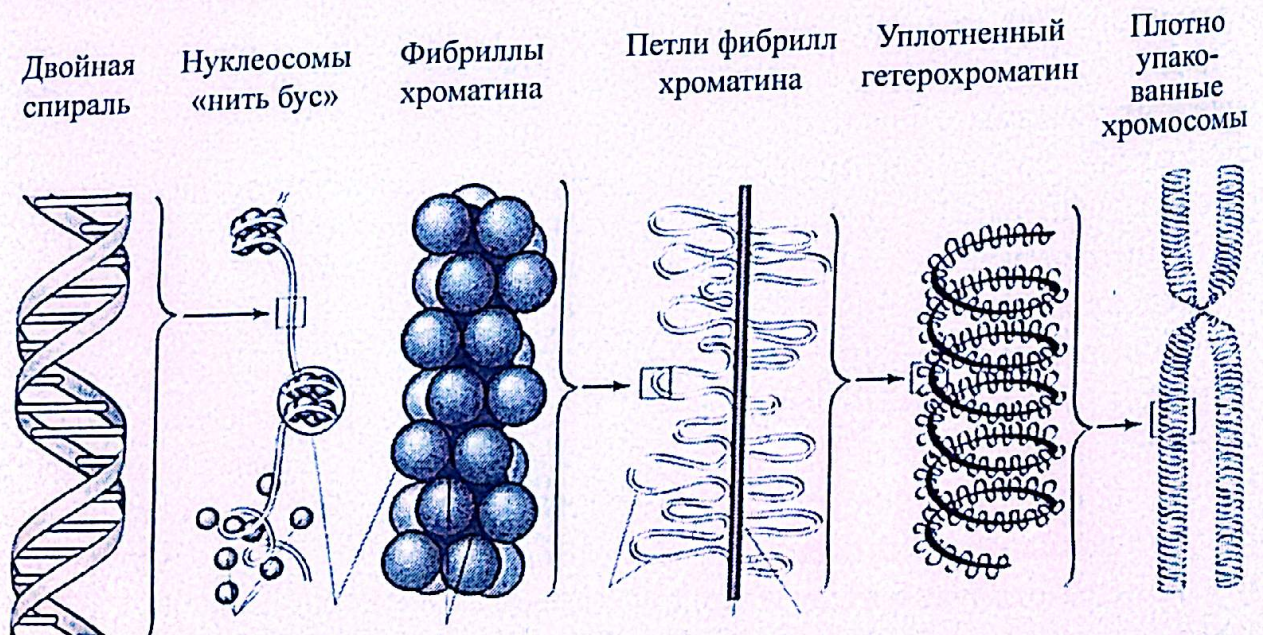


Рисунок. Строение хромосом

В 1960 году в американском городе Денвере была создана первая Международная система цитогенетической номенклатуры хромосом человека, обеспечившая международную стандартизацию исследований хромосом еще на начальных этапах становления цитогенетики человека. В основу **Денверской классификации** хромосом была положена их морфологическая характеристика: размер, форма и положение первичной перетяжки – центромеры.

**Парижская классификация.** В 1971 году в Париже на IV международном конгрессе по генетике человека была согласована единая система идентификации хромосом человека, учитывавшая дифференцировку хромосом по длине.

**1. Номенклатура хромосом человека.** Стандартная номенклатура хромосом человека используется как единая форма символической записи кариотипов человека в норме и при хромосомной патологии. 1. Символическая запись нормального кариотипа: указывается общее число хромосом и набор половых хромосом: а) Нормальный женский кариотип: 46, XX. б) Нормальный мужской кариотип: 46, XY. 2. Символическая запись кариотипов с анеуплоидией по половым хромосомам: указывается общее число хромосом и набор половых хромосом. Примеры.

а) Женский кариотип с отсутствующей X-хромосомой: 45, X.

б) Мужской кариотип с доба-

вочной хромосомой X: 47, XXУ 3. Символическая запись кариотипов с анеуплоидией аутосом: указывается общее число хромосом, набор половых хромосом, номер добавочной аутосомы знаком «+», отсутствующей – знаком «-».

Примеры. а) Женский кариотип с добавочной хромосомой 21: 47, XX, 21+. б) Мужской кариотип с добавочной, неидентифицированной хромосомой из группы Д: 47, XY, Д+.

**2. Номенклатура хромосомных перестроек**

Причиной перестроек (хромосомных aberrаций) являются разрывы хромосом в одном или нескольких местах и образование свободных фрагментов, которые могут привести к различным нарушениям в структуре хромосом. Номенклатура хромосомных перестроек содержит символические обозначения. del – делеции (потери части хромосомы). dup – дупликации (удвоения фрагментов хромосомы). t – транслокации (переносы фрагментов хромосом с одной на другую, не гомологичную, с удлинением и укорочением плеч хромосом), inv – инверсии (повороты фрагментов хромосом на 180 градусов).

r – кольцевые хромосомы (образуются в результате разрыва хромосомы на уровне центромеры с образованием двух хромосом, состоящих из идентичных плеч).

Символической записью кариотипов с хромосомными перестройками: указывается общее число хромосом,

половые хромосомы, номер хромосомы с перестройкой, плечо, характер перестройки. Примеры. а) Женский кариотип с 46 хромосомами и делецией короткого плеча хромосомы 18: 46, XX, del 18p. б) Мужской кариотип с 46 хромосомами и кольцевой хромосомой 3: 46, XY, r3. в) Женский кариотип с 46 хромосомами и удлинением длинного плеча хромосомы 1: 46, XX, 1q+. г) Женский кариотип с 46 хромосомами, с нормальной одной хромосомой X и изохромосомой по длинному плечу другой хромосомой X: 46, XX, XiXq.

### 3. Номенклатура хромосомных сегментов.

Запись кариотипов с хромосомными сегментами производится в последовательности: указывается номер хромосомы, плечо, район, сегмент. Примеры.

а) Кариотип с терминальной делецией в длинном плече хромосомы 1 на уровне района 2, сегмента 1: del 1q21.

б) Кариотип с транслокацией между коротким плечом хромосомы 7 на уровне района 2, сегмента 2 и коротким плечом хромосомы 10 на уровне района 1, сегмента 1: t(7p22; 10p11).

### 4. Номенклатура других хромосомных вариантов

Мозаицизм. К мозаикам относят особей, организм которых состоит из

двух или более генетически различных клеточных популяций. Запись кариотипа с хромосомной мозаичностью: указываются популяции клеток с имеющимся хромосомным набором через разделительный знак. Примеры.

а) Мозаик XO/XX – женский кариотип, мозаичный по хромосоме X.

б) Мозаик XXУ/XY – мужской кариотип, мозаичный по хромосоме X.

Интерсексуальность. По клинической классификации интерсексуальность подразделяются на истинный гермафродитизм – с наличием в одном организме мужских и женских гонад, псевдогермафродитизм – с наличием в организме или семенников или яичников.

Цитогенетическая картина интерсексуальности может иметь различные хромосомные варианты и не совпадать с клиническими проявлениями.

а) Хромосомные варианты:

46, XX – интерсекс с мужским фенотипом

46, XY – интерсекс с женским фенотипом

б) Мозаичные варианты: 46, XX\46, XY – интерсекс с фенотипом истинного гермафродитизма, мужского псевдогермафродитизма или смешанная форма женского псевдогермафродитизма.

### 1.3 Понятие о гене

Ген – это участок ДНК, несущий информацию о структуре одного белка и отвечающий за наследование одного признака. Ген является основной структурной и функциональной единицей наследственности. Информация о структуре белков и РНК записывается в участках ДНК.

На генном уровне происходит индивидуальное наследование признаков и свойств клеток. В организме человека насчитывают около 30 тысяч генов.

**Цистрон** – участок ДНК, кодирующий одну полипептидную цепь.

Белок может состоять из нескольких разных полипептидных цепей (субъединиц), тогда его ген состоит из нескольких цистронов. Изучение химической организации наследственного материала и процессы реализации генетической информации привело к формированию представления о гене как о фрагменте молекулы ДНК, транскрибирующемся в

виде молекулы РНК, которая кодирует аминокислотную последовательность пептида или имеет самостоятельное значение (тРНК и рРНК).

Ген несет ответственность за формирование и передачу по наследству отдельного признака или свойства клеток, организмов данного вида. Кроме того, изменение структуры гена, возникающее в разных его участках, в конечном итоге приводит к изменению соответствующего элементарного признака.

Таким образом, на генном уровне организации наследственного материала обеспечиваются индивидуальное наследование и индивидуальное изменение отдельных признаков и свойств клеток, организмов данного вида. На ДНК между генами находятся некодирующие участки – **спейсеры**, выполняющие структурную роль при укладке нуклеосомной цепи в высшие структуры хроматина и другие функции.

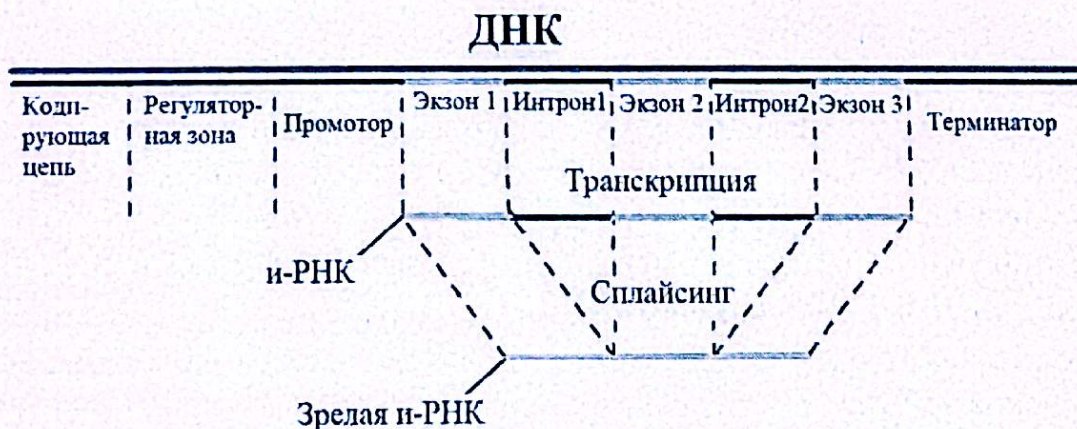


Рисунок. Функциональные отделы ДНК человека

Большинство процессов метаболизма в организме катализируются белковыми ферментами. Кроме того белки – основные структурные компоненты тела человека. Аминокислотные последовательности всех белков зашифрованы в ДНК а процесс превращения закодированной информации в сам белок включает ее транскрипцию, трансляцию.

В отличие от прокариот у эукариот большинство генов имеют участок ДНК, который прерывает кодирующую последовательность. Данные некодирующие фрагменты называют *интронами*, в то время как другие, кодирующие участки – *экзонами*.

Гены, которые кодируют белок, называют «структурными генами», их транскрипция происходит при участии РНК-полимеразы II. Участок, расположенный непосредственно перед кодирующей последовательностью называют *промотором*. Факторы транскрипции – белки, прикрепляющиеся к промоторной последовательности и запускающие процесс транскрипции.

Белки – основные структурные компоненты тела человека, они катализируют большинство процессов метаболизма.

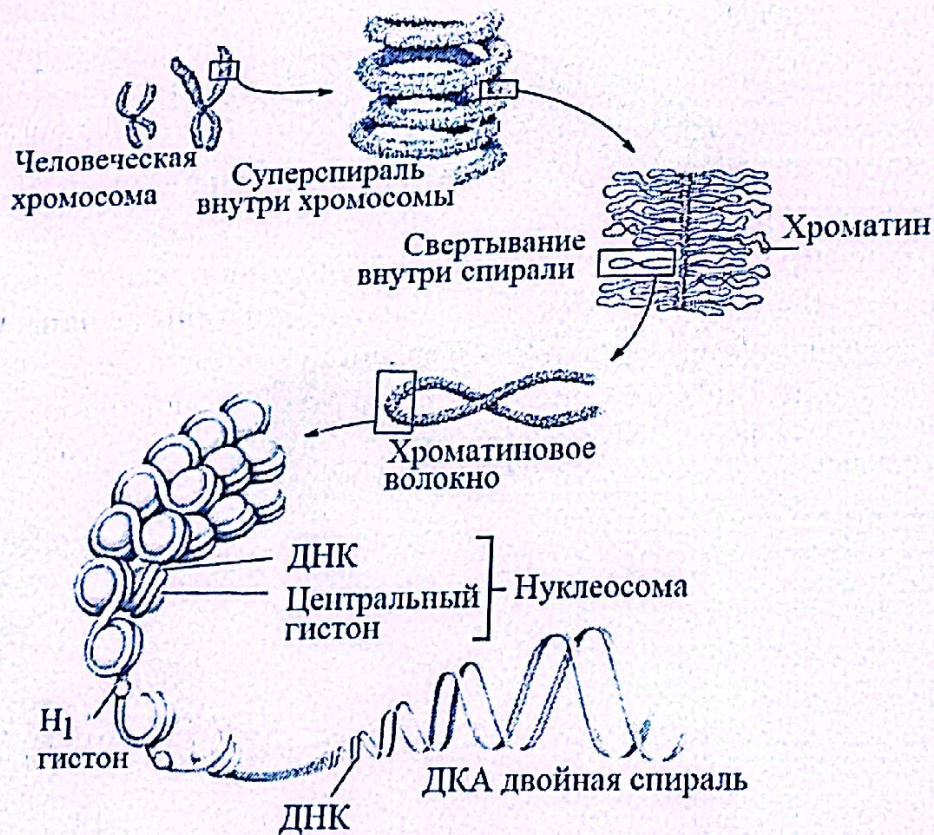


Рисунок. Упаковка ДНК в хромосому

### 1.4 Мутации – причина наследственных патологий

Мутации ДНК включают химические изменения оснований, а также деструкцию, делецию или перестановку критически важных последовательностей. Механизмы репарации обычно исправляют большинство ошибок, однако в некоторых случаях возникают новые аллели, которые затем передаются потомкам. Мутационные изменения в большинстве своем могут не иметь каких-либо выраженных признаков или быть вредными, при этом появление каких-либо полезных аллелей происходит очень и очень редко. По этой причине необходимо всячески избегать факто-

ров, повышающих вероятность мутаций, мутационных факторов. Вред, нанесенный ДНК соматических клеток, приводят к их неконтролируемому делению и образованию опухолей. Очень часто по причине деструкции опухоли ее компоненты разносятся по всему организму, в результате чего происходит формирование вторичных опухолей (метастазов).

Мутации – это изменения в генетическом аппарате на всех уровнях организации: геном, хромосомном и геномном. Мутации возникают внезапно и скачкообразно. Мутагенез – механизм образования мутаций.

Схема. Классификация мутаций

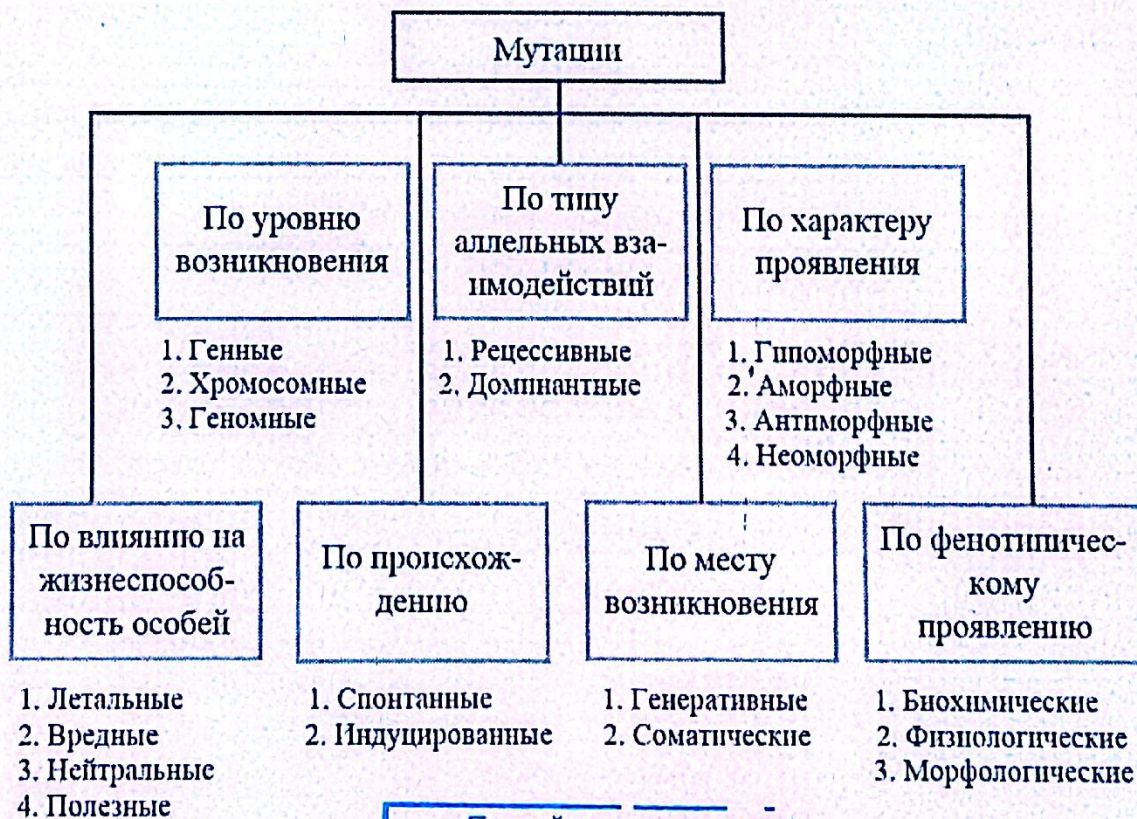


Таблица. Виды мутаций

Мутации	Характеристика
Спонтанные	Возникают самопроизвольно, без видимых причин
Индуцированные	Возникают при действии известных факторов
Геномные	Изменение количества хромосом на уровне генома и отдельных хромосом
Хромосомные	Изменение структуры хромосом
Генные	Изменение структуры гена (ДНК)
Доминантные	Проявляются в гетерозиготном состоянии
Рецессивные	Проявляются в гомо- и гемизиготном состоянии
Генеративные	Возникают в половых клетках и передаются следующим поколениям
Соматические	Возникают в соматических клетках организма, не наследуются
Гипоморфные	Ослабляют действие гена, снижают количество белка, синтезируемого данным геном
Неоморфные	Мутационный ген синтезирует белок, отличающийся по структуре и функции от первоначального белка
Аморфные	Инактивирует действие гена, блокируют синтез кодируемого им белка
Антиморфные	Действуют противоположно генам дикого типа
Летальные	Приводят к гибели мутанта
Вредные	Снижают жизнеспособность мутанта
Нейтральные	Не влияют на жизнеспособность и плодовитость организма
Полезные	Повышают жизнеспособность и плодовитость особей
Морфологические	Влияют на формирование морфологических признаков
Физиологические	Влияют на функции тех или иных систем органов
Биохимические	Влияют на характер биохимических процессов

Стабильность генетического аппарата – лишь одна сторона биологических закономерностей. Другая – изменчивость. Наследственность и изменчивость в совокупности обес-

печили сохранение жизни на Земле, биологическую эволюцию. Наследственное многообразие человека – это результат длительной эволюции живой материи.

Таблица. Мутагенные факторы

<b>Физические</b>	все виды ионизирующих излучений, УФ-лучи, фотоны, температурные, механические воздействия
<b>Химические</b>	сильные окислители или восстановители (нитраты, нитриты, активные формы кислорода); пестициды; некоторые пищевые добавки; продукты переработки нефти; органические растворители; лекарственные средства (цитостатики, содержащие ртуть средства, иммунодепрессанты);
<b>Биологические</b>	вирусы (ретровирусы), токсины паразитов, плесневых грибов

В процессе эволюции человек приобретал и нежелательные признаки, имеющие прямое отношение к патологиям. Большинство мутаций увеличивают полиморфизм человеческих популяций (группа крови, цвет волос, рост, разрез глаз и др.), но иногда мутации затрагивают жизненно важные функции, а это при-

водит к болезни. Таким образом, наследственная патология – это часть наследственной изменчивости, накопившейся за время эволюции человека.

Мутации являются источником новых генов в популяциях. Мутации способствуют увеличению генетического разнообразия (полиморфизма).

### 1.5 Клеточный цикл

Рост тела человека обусловлен увеличением размера и количества клеток, при этом последнее обеспечивается процессом деления, или митозом. Пролиферация клеток происходит под воздействием внеклеточных факторов роста, а сами клетки проходят через повторяющуюся последовательность событий, известную как клеточный цикл. Различают четыре основные фазы клеточного цикла: G1 (пресинтетическая), S

(синтетическая), G2 (постсинтетическая) и M (митотическая). Затем следует разделение цитоплазмы и плазматической мембраны, в результате чего возникают две одинаковые дочерние клетки. Фазы G1, S, G2 входят в состав интерфазы. Репликация хромосом происходит во время синтетической фазы, или S-азы. Большинство клеток не подвержено активному делению, их митотическая активность подавляется во время

фазы G<sub>0</sub>, входящей в состав фазы G<sub>1</sub>. Продолжительность M-фазы составляет 30 – 60 мин, в то время как весь клеточный цикл проходит примерно за 20 ч. В зависимости от возраста нормальные (не опухолевые) клетки человека претерпевают до 80 митотических циклов.

### G<sub>1</sub>-фаза

G<sub>1</sub>-фаза – промежуточная стадия между M- и S-фазами, во время которой происходит увеличение количества цитоплазмы. Кроме того, в конце фазы G<sub>1</sub> расположена первая контрольная точка, на которой происходят репарация ДНК и проверка условий окружающей среды (достаточно ли они благоприятны для перехода к S-фазе). В случае если ядерная ДНК повреждена, усиливается активность белка p53, который стимулирует транскрипцию p21. Последний связывается со специфическим циклин - ЦЗК - комплексом, ответственным за перевод клетки в S-фазу, и тормозит ее деление на стадии G<sub>1</sub>-фазы. Это позволяет репарационным ферментам исправить поврежденные фрагменты ДНК. При возникновении патологий белка p53 репликация дефективной ДНК продолжается, что позволяет делящимся клеткам накапливать мутации и способствует развитию опухолевых процессов. Именно поэтому белок p53 часто называют «стражем генома».

### G<sub>0</sub>-фаза

Пролиферация клеток у млекопитающих возможна только при участии секретлируемых другими клет-

ками внеклеточных факторов роста, которые оказывают свое воздействие через каскадную сигнальную трансдукцию протоонкогенов. Если во время фазы G<sub>1</sub> клетка не получает соответствующих сигналов, то она выходит из клеточного цикла и переходит в состояние G<sub>0</sub>, в котором может находиться несколько лет.

Блок G<sub>0</sub> происходит при помощи белков – супрессоров митоза, один из которых – ретинобластомный белок (Rb-белок), кодируемый нормальными аллелями гена ретинобластомы. Данный белок прикрепляется к особым регуляторным протеинам, блокируя стимуляцию транскрипции генов, необходимых для пролиферации клеток. Внеклеточные факторы роста разрушают блок путем активации G<sub>1</sub>-специфических циклин-ЦЗК-комплексов, которые фосфорилируют Rb-белок и изменяют его конформацию, в результате чего разрывается связь с регуляторными белками. При этом последние активируют транскрипцию кодируемых ими генов, которые запускают процесс пролиферации.

### S-фаза

Стандартное количество двойных спиралей ДНК в каждой клетке, соответствующее диплоидному набору одноцепочечных хромосом, принято обозначать как 2C. Набор 2C сохраняется на протяжении фазы G<sub>1</sub> и удваивается (4C) во время S-фазы, когда синтезируется новая хромосомная ДНК. Начиная с конца S-фазы и до M-фазы (включая фазу G<sub>2</sub>) каж-

дая видимая хромосома содержит две плотно связанные друг с другом молекулы ДНК, называемые сестринскими хроматидами. Таким образом, в клетках человека начиная с конца S-фазы и до середины M-фазы присутствуют 23 пары хромосом (46 видимых единиц), но 4С (92) двойные спирали ядерной ДНК.

В процессе митоза происходит распределение одинаковых наборов хромосом по двум дочерним клеткам таким образом, чтобы в каждой из них содержалось по 23 пары

### Биохимические реакции клеточного цикла

Клеточный цикл – это период существования клетки от момента её образования путем деления материнской клетки до собственного деления или гибели.

Процессы клеточного цикла контролируются последовательно повторяющимися активацией и инактивацией ключевых ферментов, называемых циклинзависимыми протеинкиназами (ЦЗК), а также их кофакторов – циклинов. При этом под воздействием фосфокиназ и фосфотаз происходят фосфорилирование и дефосфорилирование особых циклин-ЦЗК-комплексов, ответственных за начало тех или иных фаз цикла. Кроме того, на соответствующих стадиях подобные ЦЗК-белки вызывают уплотнение хромосом, разрыв ядерной оболочки и реорганизацию микротрубочек цитоскелета в целях формирования веретена деления (митотического веретена).

2С-молекул ДНК. Следует отметить, что фазы G1 и G0 – единственные фазы клеточного цикла, во время которых в клетках 46 хромосомам соответствует 2С-набор молекул ДНК.

### G2-фаза

Вторая контрольная точка, на которой проверяется размер клетки, находится в конце фазы G2, расположенной между S-фазой и митозом. Кроме того, на данной стадии, прежде чем перейти к митозу, происходит проверка полноты репликации и целостности ДНК.

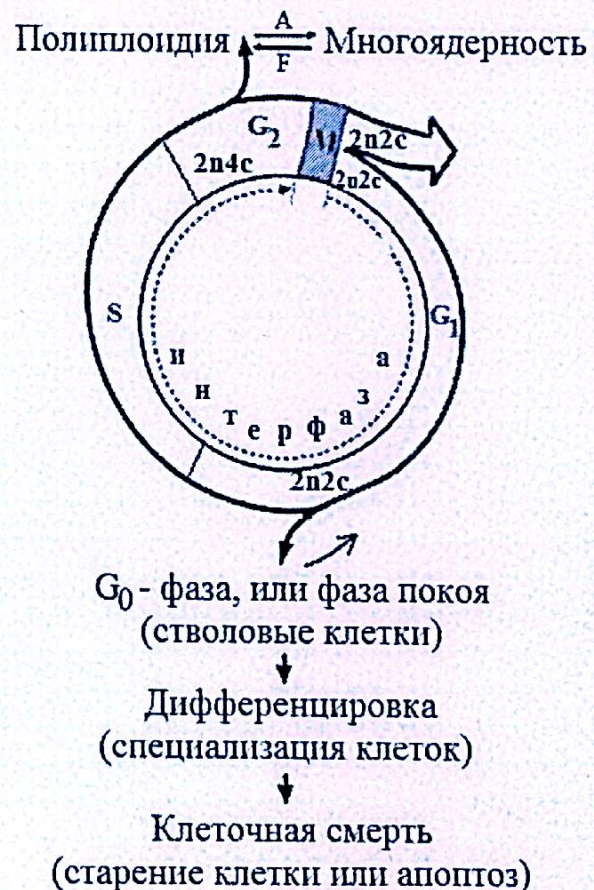
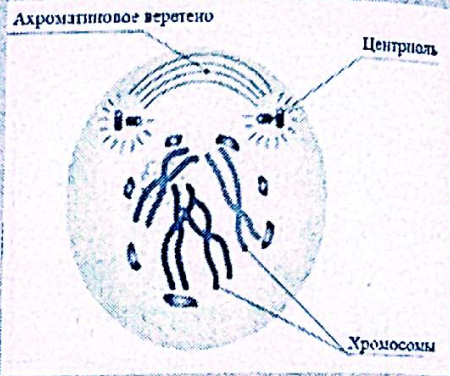
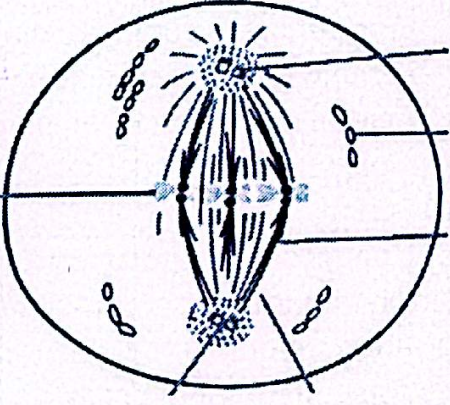
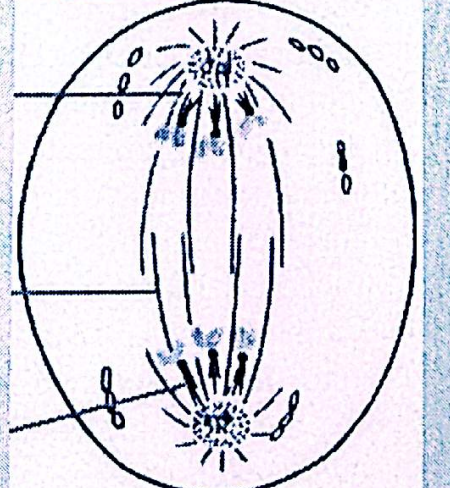


Рисунок. Смена фаз клеточного цикла. В фазах клеточного цикла количество сестринских хроматид изменяется

Таблица. Фазы митоза

<p><b>Профаза</b></p>	<p>В ядре клетки конденсируются хромосомы. Каждая хромосома содержит две прилегающие друг к другу хроматиды. В этой фазе сестринские хроматиды связаны друг с другом во многих местах с помощью белков когезинов. Ядерная оболочка распадается. Аналогичный процесс происходит в цитоплазме: ЭПС и аппарат Гольджи также распадаются на везикулы. Две диплосомы (пара центриолей) расходятся по полюсам клетки и участвуют в формировании веретена деления.</p>	
<p><b>Метафаза</b></p>	<p>Хромосомы достигают максимальной степени конденсации и выстраиваются в экваториальной плоскости клетки, образуя метафазную пластинку хромосом, или материнскую звезду. Постепенно разрушаются когезиновые комплексы между сестринскими хроматидами. Путем полимеризации белка тубулина завершается формирование веретена деления. В его состав входят микротрубочки 3х видов: кинетохорные, полярные и астральные.</p>	
<p><b>Анафаза</b></p>	<p>Хроматиды, сохраняя максимальную степень конденсации, теряют связь друг с другом и начинают расходиться к полюсам клетки. Две хроматиды каждой хромосомы расходятся к противоположным полюсам, поэтому обе дочерние клетки получают полные и равные наборы однохроматидных хромосом. Движение хромосом обеспечивается микротрубочками и белками-транслокаторами.</p>	

<p><b>Телофаза</b></p>	<p>Каждый набор расходящихся однохроматидных хромосом, приблизившись к «своей» дипломе, останавливается. Вновь формируется ядерная оболочка вокруг каждой дипломы, формируя два дочерних ядра. Хромосомы постепенно деконденсируются. В поздней телофазе происходит цитотомия (цитокенез)-разделение тела клетки между ядрами.</p>	
------------------------	--	--

**Регуляция клеточного цикла.** Рост тела человека обусловлен увеличением размера и количества клеток, при этом последнее обеспечивается процессом деления, или митозом. Пролиферация клеток происходит под воздействием внеклеточных факторов роста, а сами клетки проходят через повторяющуюся последовательность событий, известную как клеточный цикл.

Имеется несколько разных ци-

клинов (Циклин А, Циклин В, Циклин Е, Циклин D). Принцип работы комплексов циклин-Cdk:

- А) выведение из цикла комплекса циклин-Cdk предыдущей стадии
- Б) стимуляция событий своей стадии
- В) образование комплекса следующей стадии.

Митоз стимулирующий фактор (MPF) это комплекс, состоящий из циклина В и Cdk-1.

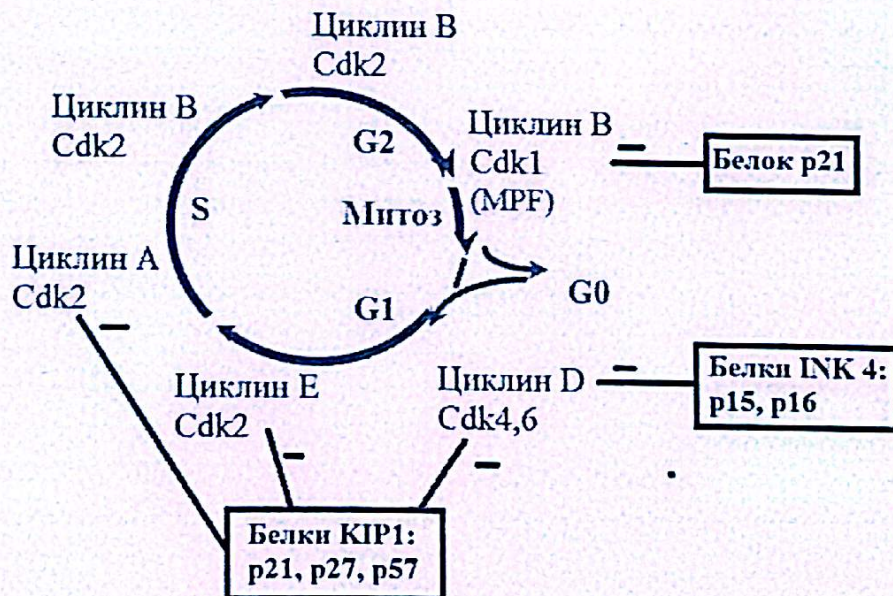


Рисунок. Комплексы циклин – Cdk

## 1.6 Гаметогенез

Каждая соматическая клетка в организме человека имеет двойной набор хромосом — один от отца и один от матери. Его называют диплоидным. Процесс образования гаплоидного набора из диплоидного, при формировании половых клеток, называют мейозом. Происходит сначала редукционное деление (мейоз I), а затем эквационное деление (мейоз II). Кроссинговер между хромосомами отца и матери обеспечивает перегруппировку генетической информации между поколениями. Во время оплодотворения происходит слияние гаплоидных наборов хромосом сперматозоида и яйцеклетки, таким образом в зиготе восстанавливается диплоидный набор.

### Мейоз I

Мейоз I имеет много общего с митозом, однако это более сложный и продолжительный процесс. Мейоз первичных сперматоцитов и овоцитов начинается после фазы G2 митоза, а потому они имеют диплоидный набор хромосом ( $2n$ ), содержащих реплицированную ДНК в составе сестринских хроматид ( $4c$ ). Профаза включает обоюдный обмен между хроматидами матери и отца при помощи кроссинговера.

### Профаза I

*Лептотена.* Хромосомы представлены в виде длинных нитей, прикрепленных концами к ядерной оболочке.

*Зиготена.* Хромосомы сокращаются, образуют пары и гомологи

слипаются друг с другом (синантисис). Данный процесс характеризует точное совмещение хромосом (ген к гену на протяжении всего генома). При этом у первичных сперматозоидов хромосомы X и Y образуются синантисис только концами своих коротких плечей.

*Пахитена.* Сестринские хроматиды начинают разделяться. Пары гомологичных хромосом, называемые бивалентами, имеют по четыре двойных спирали ДНК (тетрада). Одна или обе хроматиды каждой из отцовских хромосом скрещиваются с материнскими. Каждая пара хромосом претерпевает хотя бы один кроссинговер.

*Диплотена.* Происходит разделение хроматид, за исключением участков кроссинговера, или хиазм. Хромосомы всех первичных овоцитов находятся в таком состоянии вплоть до овуляции.

*Диакенез.* Реорганизованные хромосомы начинают расходиться. В этот момент каждый бивалент содержит четыре хроматиды, соединенные обыкновенными центромерами, и несестринские хроматиды, соединенными хиазмами.

*Метафаза I, анафаза I, телофаза I, цитокенез I.*

Данные стадии мейоза подобны фазам митоза. Основное отличие: вместо разъединения несестринских хроматид происходит распределение по дочерним клеткам парных кроссоверных сестринских хроматид,

соединенных центромерами. В конце мейоза I вторичные сперматоциты и овоциты имеют 23 хромосом ( $1n$ ) каждая из которых состоит из двух хроматид ( $2c$ ).

### Мейоз II

При мейозе II возникает кратковременная интерфаза, во время которой не происходит репликации хромосом. Затем следует профазы, метафаза, анафаза, телофаза и цитокенез. Схожесть каждой фазы мейоза II с подобной ей при митозе заключается в том, что пары хроматид (биваленты), соединенные в области центромер, выстраиваются в линию и образуют метафазную пластинку, а затем расходятся по дочерним клеткам, после чего следует репликация ДНК центромер.

В конце мейоза II в клетках содержится 23 хромосомы ( $1n$ ), каждая

из которых состоит из одной хроматиды ( $1c$ ).

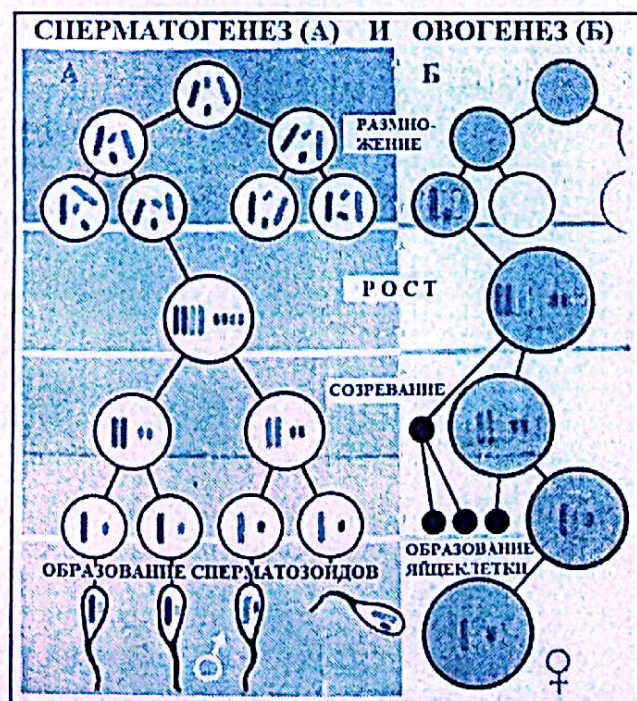
### Значение мейоза

1. Диплоидный набор хромосом соматических клеток снижается до гаплоидного в половых клетках – в сперматогенезе и овогенезе.

2. Отцовские и материнские хромосомы подвергаются пересортировке, в результате чего количество возможных комбинаций возрастает. Пересортировка отцовских и материнских аллелей внутри хромосом создает между гаметами бесконечное количество генетических вариаций.

3. Ошибки, возникающие во время конъюгации хромосом и кроссинговера, могут вызвать транслокации, разделение или расхождение хромосом, что часто становится причиной анеуплоидии.

Схема. Сперматогенез и овогенез



### Фаза размножения:

Диплоидные клетки многократно делятся митозом. Их называют овогонии и сперматогонии. Набор хромосом  $2n$ .

### Фаза роста:

Сущность этой фазы – рост сперматогоний и овогоний, кроме того, в эту фазу происходит репликация ДНК, каждая хромосома становится двуххроматидной ( $2n\ 4c$ ). Образовавшиеся клетки называются овоциты 1-го порядка и сперматоциты 1-го порядка.

## Раздел 2. ОСНОВЫ ОБЩЕЙ ГЕНЕТИКИ

Медицинская генетика (или генетика человека, клиническая генетика, генопатология) – область медицины, наука, которая изучает явления наследственности и изменчивости в различных популяциях людей, осо-

бенности проявления и развития нормальных и патологических признаков, зависимость заболеваний от генетической предрасположенности и условий окружающей среды.

Таблица. Даты в истории генетики

1865 Ген – определяет развитие отдельного признака (Г. Мендель).

1871 Открытие нуклеиновых кислот (Ф. Мишер).

1900 Официальный год рождения генетики. Повторно открыты закономерности наследования (Г. де Фриз, К. Корренс, Э. Чермак).

1909 Сформулированы представления о «генотипе» и «фенотипе» (В. Иогансен).

1933 Томасу Моргану за открытие роли хромосом в наследственности была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

1944 ДНК как генетический материал (Эвери, МакЛеод, МакКарти).

1953 Расшифрована структура молекулы ДНК (Уотсон и Крик).

1957 Структура нуклеотидов и нуклеотидсодержащие коферменты

1958 Нобелевская премия за открытие рекомбинации у бактерии (Д. Ледерберг).

1961-1966 Расшифровка генетического кода (М.У. Ниренберг).

1972 Синтезирован ген тРНК (Корана и др.).

1973 Полимеразная цепная реакция (ПЦР) (К. Мюллер).

1977 Прерывистость генов у эукариот (П. А. Шарп, Р.Д. Робертс).

1994 Опубликованы генетические и физические карты хромосом человека

1995 Секвенирование геномов бактерий.

1997 Клонирование млекопитающих из дифференцированной соматической клетки.

2003 Секвенирование генома человека.

2002 Изучение генетики и молекулярных механизмов апоптоза (С. Бреннер, Дж. Салтсон и Р. Хорвиц).

2004 Начато коммерческое клонирование кошек.

2008 Начато коммерческое клонирование собак.

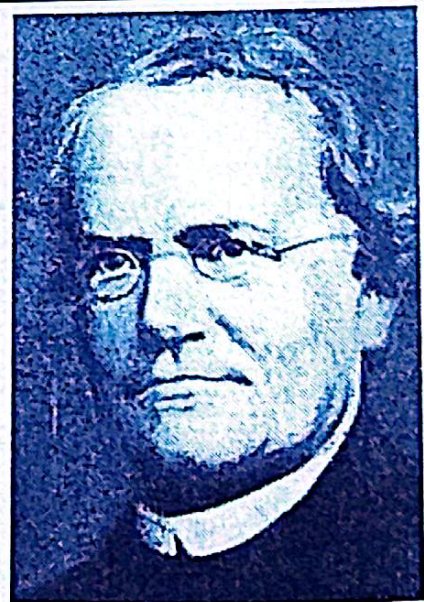


Рисунок 100. Грегор Иоганн Мендель (1822-1884)

Основные термины и понятия в генетике

Медицинская генетика	Изучает наследственность и изменчивость человека
Ген	участок молекулы ДНК, который хранит информацию о структуре одного белка либо функциональной РНК.
Хромосома	это упакованная при помощи специализированных белков молекула ДНК
Локус	область локализации генетического элемента (гена) на хромосоме
Гомологичные хромосомы	хромосомы, одинаковые по набору составляющих их генов
Аллельные гены	располагаются в одинаковых локусах гомологичных хромосом и отвечают за наследование одного признака
Признак	морфологическое, физиологическое, биохимическое и т.д. свойство организма или особенность строения на любом уровне организации.
Генотип	совокупность генов, полученных от родителей, вся генетическая информация организма
Фенотип	внешнее проявление свойств организма, зависящих от его генотипа и факторов окружающей среды.
Кариотип	совокупность хромосом в ядре соматической клетки. Генетический паспорт, который не меняется в течении всей жизни. В норме у человека 46 хромосом (по 23 хромосомы от каждого из родителей).
Гомозигота	клетка (организм), содержащая два одинаковых аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом. (одинаковые аллели: AA, aa)
Гетерозигота	клетка (организм), содержащая два различных аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом (разные аллели: Aa)
Гемизиготность	состояние организма, при котором какой то ген представлен в одной хромосоме
Доминантный признак	преимущественное проявление только одного аллеля в формировании признака у гетерозиготного организма.
Рецессивный признак	неучастие аллеля в формировании признака у гетерозиготного организма.

## 2.1 Законы Менделя

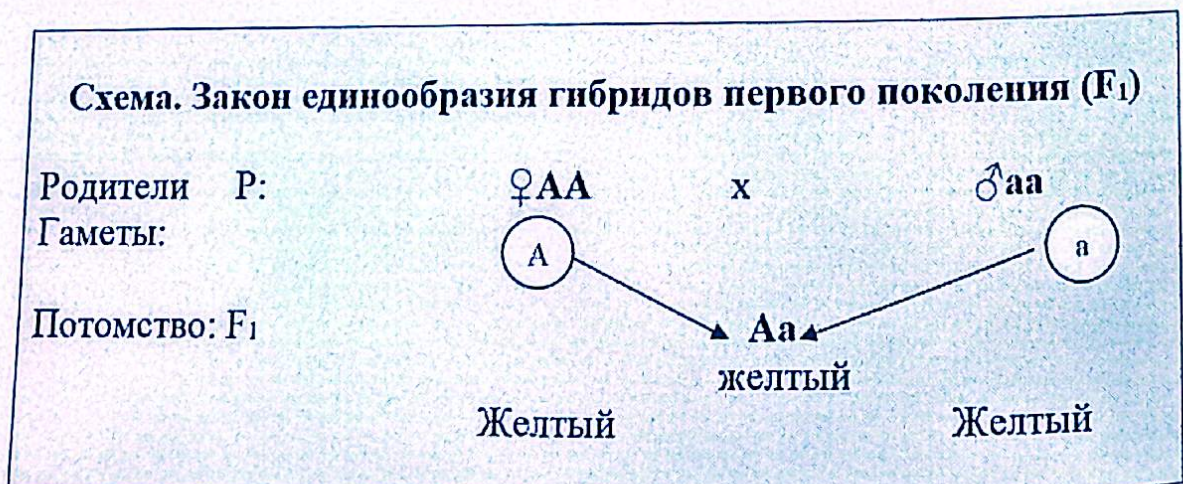
Закономерности моногибридного скрещивания были установлены в 1865 году.

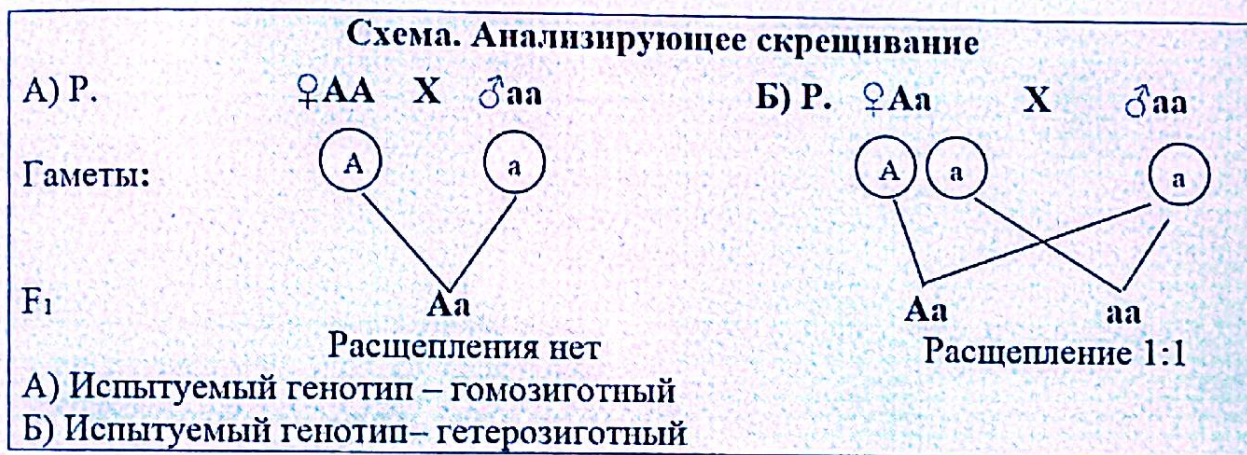
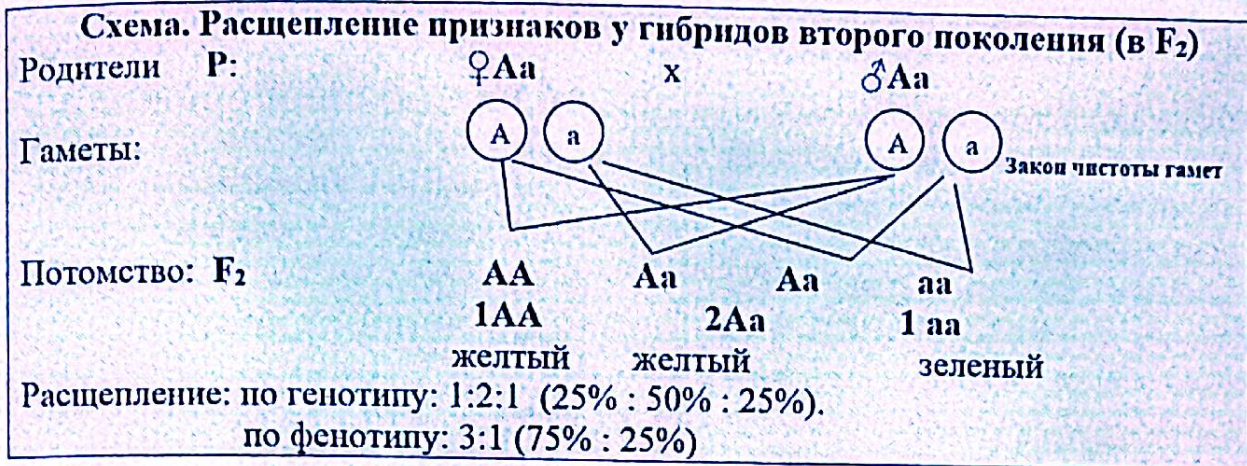
Мендель показал, что наследование признаков можно описать при помощи простой математической пропорции. *Моногибридное скрещивание.* При скрещивании особей, имеющих желтые семена, с особями, имеющими зеленые семена, в первом поколении гибридов были получены растения только с желтыми семенами. Они же будучи скрещены между собой, дали потомство, состоящее из растений как желтыми так и зелеными семенами. Отношение желтых семян к зеленым было равно 3:1. В результате обобщения опытов были сформированы основные законы Менделя. *Закон единообразия гибридов первого поколения.* При скрещивании особей, отличающихся друг от друга по одному признаку в первом поколении гибридов получают единообразные потомки, схожие только с одним из родителей. Проявившийся в

первом поколении гибридов признак называется доминантным, а непроявившийся – рецессивным признаком. *Закон расщепления,* который показывает, что во втором поколении гибридов особей с доминантными и рецессивными признаками в соотношении 3:1.

В основе моногенного наследования лежит принцип моногибридного скрещивания. *Закон чистоты гамет:* у гетерозигот при гаметообразовании аллельные гены не смешиваются, а расходятся в гаметы в полной чистоте, образуя равное число гамет с доминантным и рецессивным аллелем.

*Анализирующее скрещивание.* При полном доминировании генотипы  $AA$  и  $Aa$  дают одинаковый фенотип. Для определения генотипа нужно скрещивать испытуемую особь с гомозиготной рецессивной ( $aa$ ). По потомству определяют генотип (гомозиготный и гетерозиготный).





**Дигибридное и полигибридное скрещивание.** Дигибридное скрещивание – скрещивание гомозиготных особей, различающихся по двум парам альтернативных признаков, тригибридное – по трем парам, полигибридное – по нескольким парам альтернативных признаков. В результате исследований по дигибриднему и полигибриднему скрещиванию Мендель сформулировал **закон независимого наследования признаков** II закон Менделя. Сущность его сводится к тому, что при скрещивании гомозиготных особей, различающихся по

двум и более парам альтернативных признаков, во втором поколении происходит независимое наследование каждой пары признаков. При этом расщепление по каждой паре происходит в соотношении 3:1.

Независимое расщепление возможно лишь в том случае, если аллельные гены, контролирующие признаки, локализованы в разных парах гомологичных хромосом. Во время мейоза гомологичные пары хромосом расходятся произвольно в разные гаметы, образуя различные комбинации генов.

Таблица. Гаметообразование

Число типов гамет определяется по формуле  $2^n$ , где  $n$  — число гетерозигот. Гомозиготы дают один тип гамет.

$AaBbCc$   $2^3 = 8$  типов

G

ABC

AbC

aBC

abc

ABc

Abc

aBc

abc

$AaBbCc$   $2^2 = 2$  типов

G

ABC

ABc

AbC

Abc

$AaBbCc$   $2^1 = 2$  типов

G

ABC

ABc

**Особенности ди- и полигибридного скрещивания.**

1) Гомозиготные особи, образуют 1 тип гамет.

2) Гетерозиготные особи образуют разное количество гамет в зависимости от числа пар аллельных.

3) При скрещивании гомозигот независимо от числа пар альтернативных признаков гибриды первого поколения  $F_1$  проявляют единообразие по генотипу и фенотипу.

4) При скрещивании гибридов  $F_1$  между собой в потомстве  $F_2$  появляются особи с новыми сочетаниями признаков в сравнении с гомозиготными родителями.

Значение исследования Менделя состоит в доказательстве того, что

каждому признаку соответствует отдельная наследственная единица (ген). Признаки, контролируемые одной парой генов, называются моногенными. Такие признаки наследуются по законам Менделя, у человека такие признаки называются менделирующими.

**Исключения из законов Менделя.**

- Признаки, опосредованные полом.
- Митохондриальная наследственность.
- Сцепление генов.
- Полигенные состояния.
- Неполная пенетрантность.
- Геномный импринтинг.
- Динамические мутации.

## 2.2 Наследование генетического материала

**Наследственность** – свойство живых организмов, передавать признаки из поколения в поколение.

**Изменчивость** – свойство живых организмов приобретать новые признаки и качества и предовать их из поколения в поколение.

**Наследование** – способ передачи генетической информации (генетических признаков) от одного поколения организмов к другому.

В зависимости от локализации генов в клетке эукариот различают ядерное и цитоплазматическое наследование.

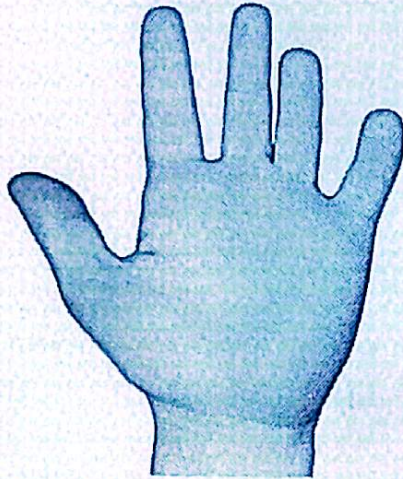
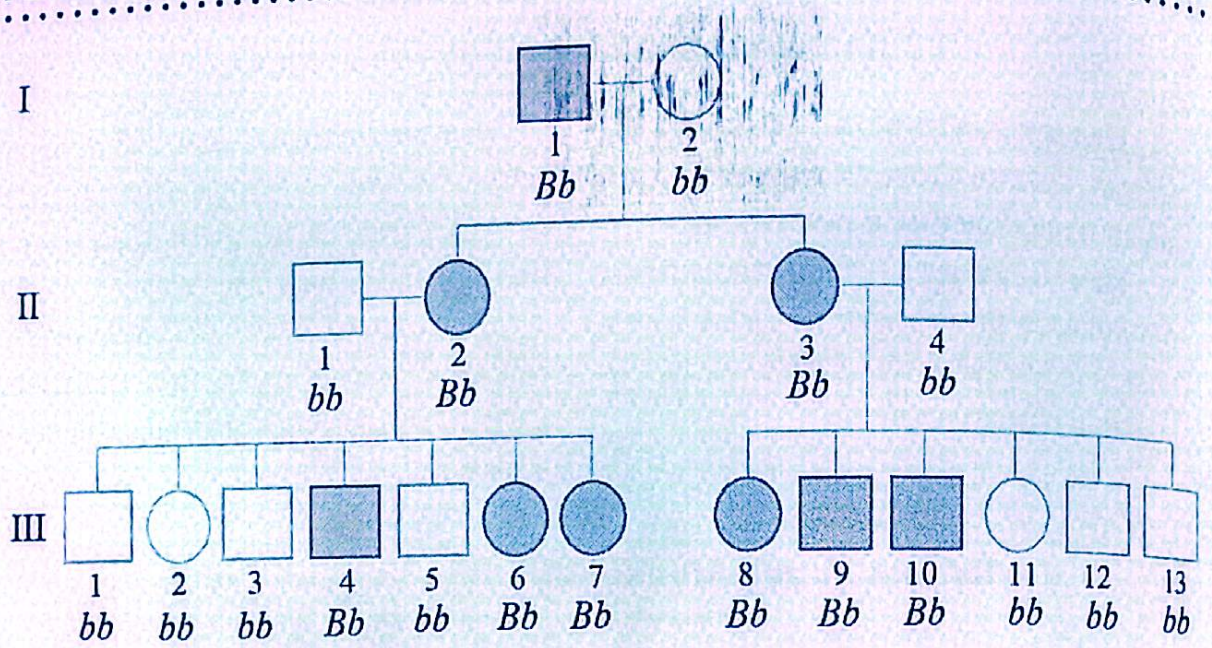
*Таблица. Наследование в зависимости от расположения генетического материала*

Ядерное	Цитоплазматическое
наследственный материал находится в ядре клетки, в хромосомах	Наследственный материал находится в цитоплазме в виде кольцевых молекул ДНК митохондрий и пластид, а также других внеядерных генетических элементов. Цитоплазматическое наследование не подчиняется менделевским законам и признаки наследуются по материнской линии

Наиболее наглядный метод изучения распределения больных людей в семье – составление родословной, из которой сразу становится понятным механизм наследования заболевания.

**Составление родословной:** женский пол обозначают в виде кружка, мужской – в виде квадрата, представителей неопределенного пола в виде ромба. Индивидуумов с нарушениями нормальных функций отмечают закрашенными фигурами, здоровых – незакрашенными. В простых родословных браки имеют вид горизонтальных линий, соединяющих особей женского и мужского пола. Потомки показаны в порядке появления на свет (слева направо) под

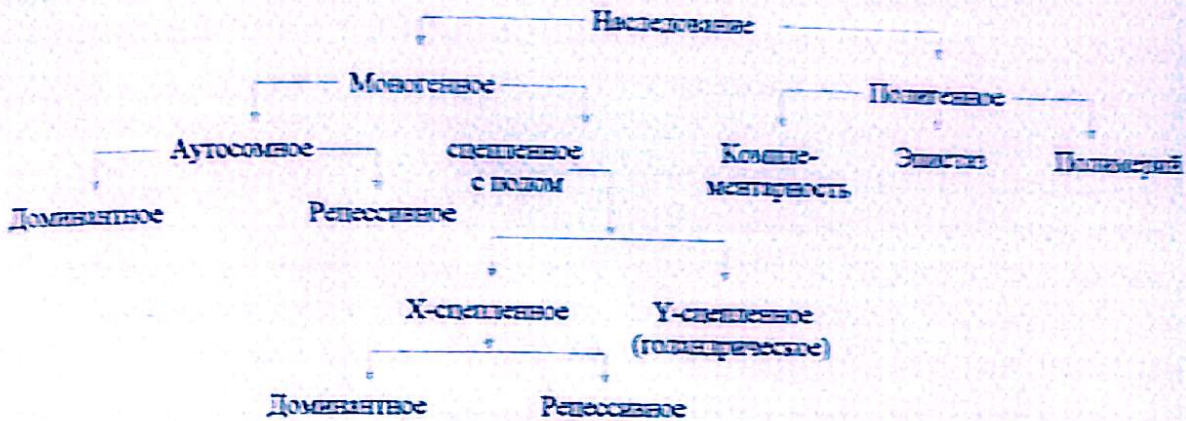
символами обозначающими родителей, и связаны с ними вертикальными линиями. Нумерацию проводят арабскими цифрами слева направо (1, 2, 3 и т.д.). Поколение обозначает римскими цифрами (I, II, III и т.д.) в направлении сверху вниз. Самое раннее поколение отмечают цифрой I. Пробандом называют пациента, из-за которого начинают изучение родословной. Его обозначают стрелкой или буквой «П». Первое патологическое состояние, для изучения которого применили метод изучения наследования, - брахидактилия, характерной чертой которой служит короткопалость (патологически короткие дистальные суставы пальцев рук и ног).



Кисть руки брахидактилии

Рисунок. Родословная, брахидактилии

Схема. Наследование ядерного генетического материала

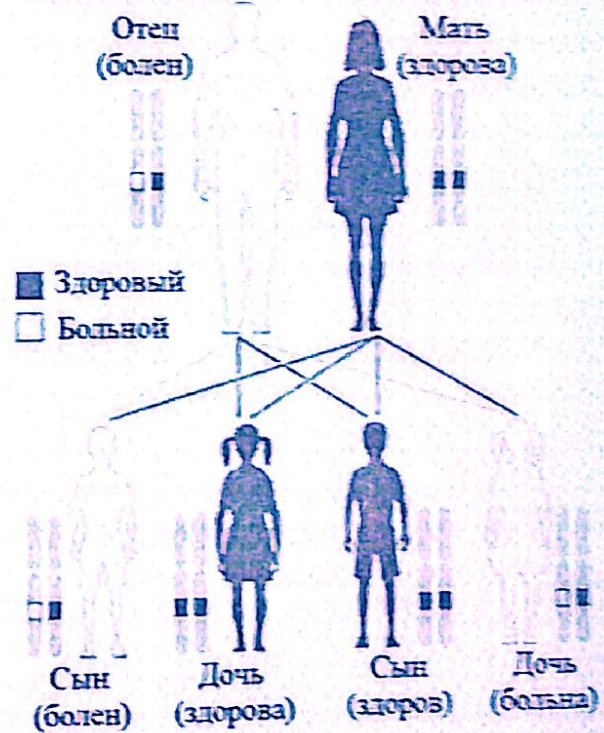


2.3 Типы моногенного наследования признаков

Аутосомно-доминантное наследование заболеваний – вид наследования, при котором генетическая обусловленная болезнь проявляется в случае, если у человека есть хотя бы один соответствующий ей «дефектный» ген, причем этот ген не содержится в половых (X и Y) хромосомах. Генетический дефект может быть унаследован от любого из родителей. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Каждый потомок имеет больного родителя («вертикальная» модель экспрессии в родословной). Прямая передача через три поколения – признак доминантности. Известно около 4000 аутосомно-доминантных нарушений, некоторые из них встречается с частотой 1:1500, их называют «частыми». В случае аутосомно-доминантных заболеваний основные продукты экспрессии поврежденных генов – не ферментные

белки. Наиболее важные патологические состояния данного типа – ахондроплазия, синдром Марфана, семейная гиперхолестеринемия.

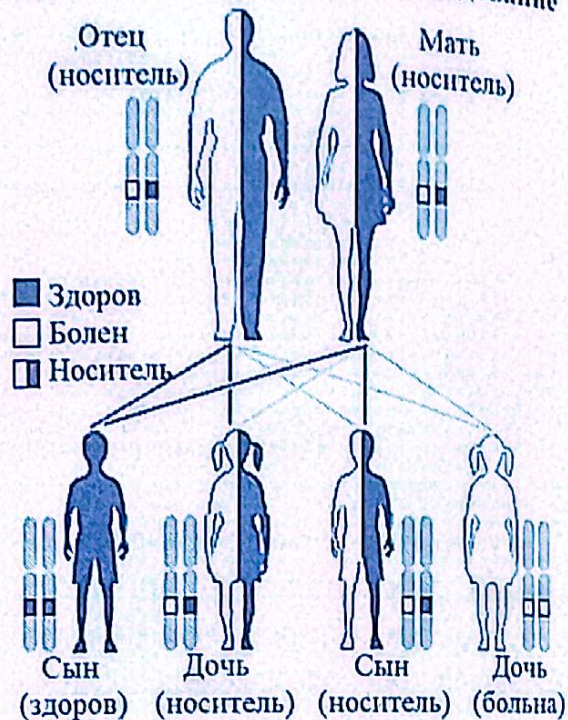
Аутосомно-доминантное наследование



**Аутосомно-рецессивное наследование заболеваний** – вид наследования, при котором генетически обусловленная болезнь проявляется в том и только в том случае, если «дефектный» ген был унаследован от обоих родителей и при этом не содержится в половых (X и Y) хромосомах. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. В родословной существует перерывы, а характер наследования носит обычно «горизонтальный» характер (родные братья и сестры могут быть больными, в то время как родители – нет). Примеры: глазочный альбинизм, врожденная глухота, муковисцидоз, фенилкетонурия и др. В случае брака между двоюродными братьями и сестрами вероятность врожденных патологий

у детей в 2,5 раза выше, чем у детей, рожденных в результате неродственных браков.

**Аутосомно-рецессивное наследование**

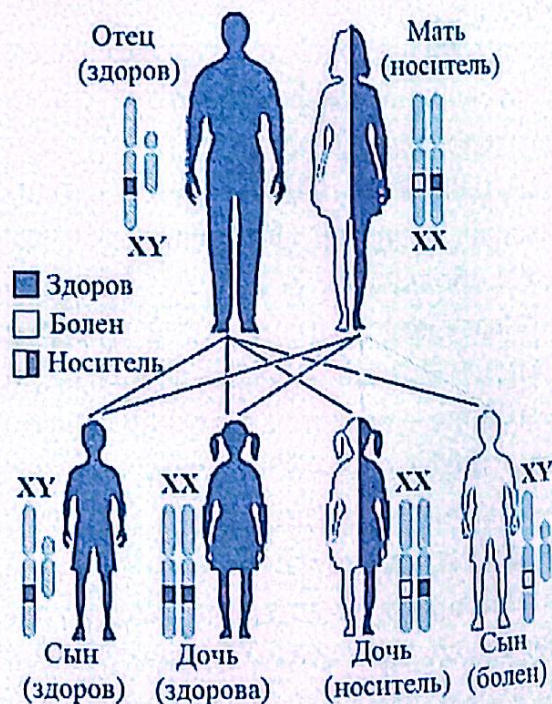


**Сцепленное с полом наследование (X-сцепленное наследование)** X-хромосома присутствует в кариотипе каждой особи, поэтому признаки, определяемые генами этой хромосомы, формируются у представителей как женского, так и мужского пола.

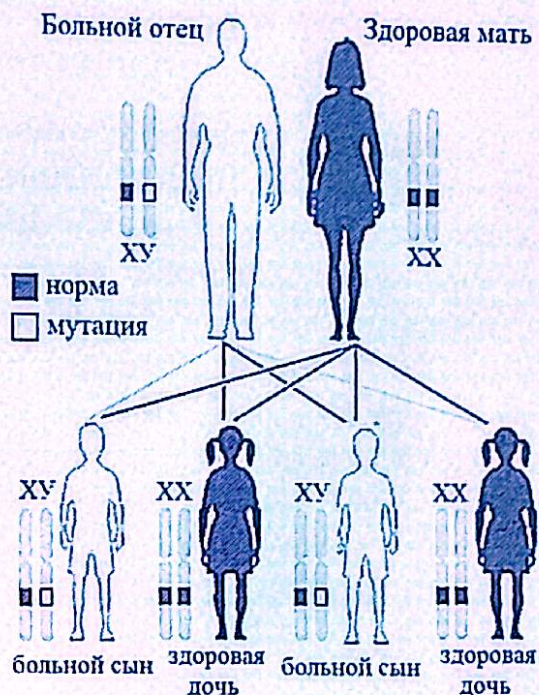
У человека мужской пол получает X-сцепленные гены от матери и передает их дочерям. При этом мужской пол никогда не наследует отцовского X-сцепленного признака и не передает его своим сыновьям.

Так как у гомогаметного пола признак развивается в результате взаимодействия аллельных генов, различают X-сцепленное доминантное и X-сцепленное рецессивное наследование.

**X-сцепленное рецессивное наследование**



**Y-сцепленное (голандрическое) наследование.** Гены Y-хромосомы, не имеющие аллелей в X-хромосоме, проявляются фенотипически и передаются из поколения в поколение лишь у представителей гетерогаметного пола (XY). Y-хромосома является самой маленькой хромосомой. В ней выявлено более 35 генов, из которых 7 вызывают наследственные болезни (пигментный ретинит, дисхондростеоз и др.). Так, у человека признак гипертрихоза ушной раковины («волосатые уши») наблюдается исключительно у мужчин и наследуется от отца к сыну.



**2.4 Цитоплазматическое наследование.** Явление цитоплазматического наследования, связано главным образом с двумя клеточными органеллами, локализованными в цитоплазме: с хлоропластами у растений и с митохондриями.

Митохондрии клеток человека имеют собственную ДНК, в которой локализовано небольшое количество генов, кодирующих некоторые белки митохондрий.

Гены находящиеся в митохондриях передаются, только через женские гаметы, в яйцеклетках насчитывают более 1000 митохондрий, а в сперматозоидах митохондрий как правило нет. В зиготе находятся только митохондрии полученные от яйцеклетки.

Цитоплазматическое наследование не подчиняется законам Менделя. Митохондриальные наследствен-

ные болезни относятся к болезням с нетрадиционным типом наследования.

### Митохондриальный

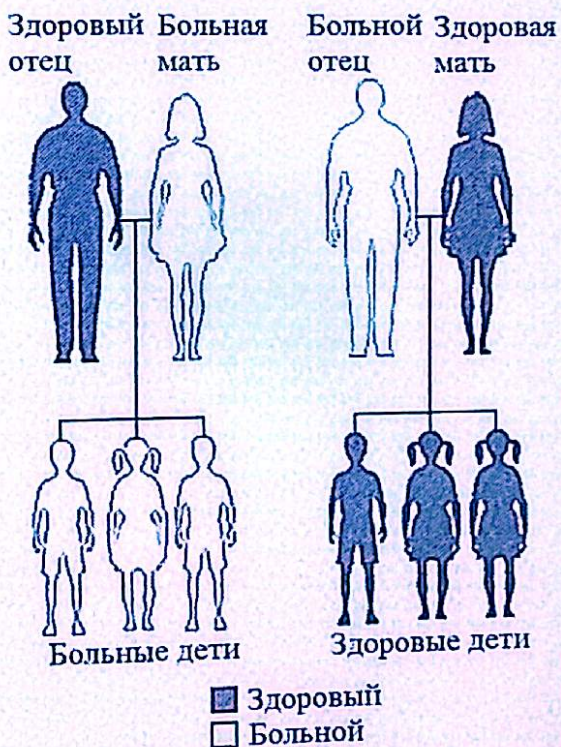


Рисунок. Митохондриальное наследование

## 2.5 Генокопии и фенокопии – основы генетического полиморфизма наследственных болезней

**Генокопии** – сходные фенотипы, сформировавшиеся под влиянием разных неаллельных генов. То есть это одинаковые изменения фенотипа, обусловленные аллелями разных генов, а также имеющие место в результате различных генных взаимодействий или нарушений различных этапов одного биохимического процесса с прекращением синтеза. Проявляется как эффект определенных мутаций, копирующих действие генов или их взаимодействие.

**Фенокопии** – изменения фенотипа под влиянием неблагоприятных факторов среды, по проявлению похожие на мутации.

В медицине фенокопии – ненаследственные болезни, сходные с наследственными.

Распространенная причина фенокопий у млекопитающих – действие на беременных тератогенов различной природы, нарушающих эмбриональное развитие плода (генотип его при этом не затрагивается). При фенокопиях, изменённый под действием внешних факторов, признак копирует признаки другого генотипа (например, у человека приём алкоголя во время беременности приводит к комплексу нарушений, которые до некоторой степени могут копировать симптомы болезни Дауна).

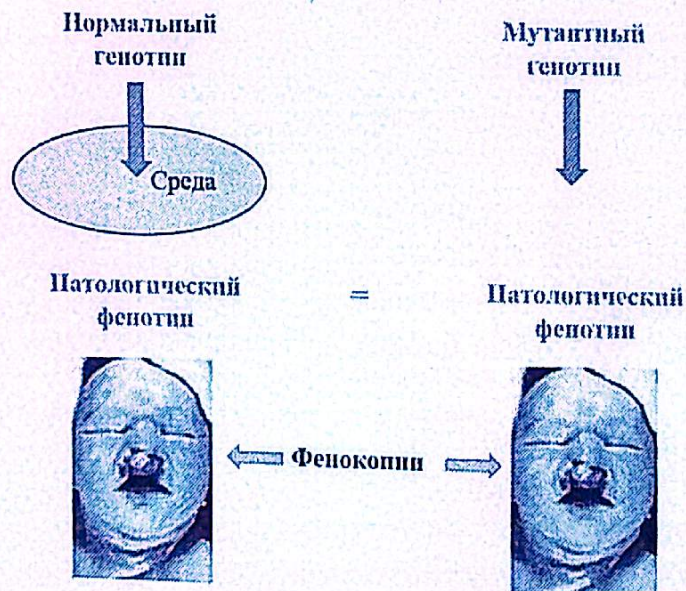


Рисунок. Фенокопии

Сложные межгенные взаимодействия в генотипе оказывают существенное влияние на фенотипическое проявление признаков. Фенотип есть результат взаимодействия генотипа с

факторами среды. Генотип – это единая сложившаяся система генов, в которой межгенные взаимодействия проявляются на уровне продуктов деятельности генов и зависят от дей-

ствия окружающей среды. Для патологии наследственности человека важное значение имеют показатели

экспрессивности и пенетрантности генов, генокопии и фенокопии.

## 2.6 Виды взаимодействия аллельных генов

Многочисленные опыты подтвердили правильность установленных Менделем закономерностей. Вместе с тем, появились факты, показывающие, что полученные Менделем числовые соотношения при расщеплении гибридного поколения соблюдались не всегда. Это указывало на то, что взаимоотношения между генами и признаками носят более сложный характер. Выяснилось: один и тот же ген может оказывать влияние на развитие нескольких признаков; один и тот же признак может развиваться под влиянием многих генов.

Установлены виды взаимодействия аллельных генов (полное доминирование, неполное доминирование, кодоминирование и др.) и неаллельных генов (комплементарность, эпистаз, полимерия и др.).

**Полное доминирование** – такое взаимодействие аллельных генов, при котором проявление одного из аллелей (А) не зависит от присутствия в генотипе другого аллеля (а) и гетерозиготы (Аа) фенотипически не отличаются от гомозигот (АА). Примером полного доминирования у человека может быть наследование менделирующих признаков: темных волос, карих глаз, наличие веснушек, многопалости, некоторых форм бли-

зорукости и т.д. **Неполное доминирование** наблюдается, когда фенотип гетерозигот (Аа) отличается от фенотипа гомозигот (АА) промежуточным проявлением признака. Это объясняется тем, что аллель, способная сформировать нормальный признак, находится в двойной дозе у гомозигот, и проявляется сильнее, чем в единственной дозе у гетерозигот. Такие генотипы отличаются экспрессивностью, т.е. степенью выраженности признака. Примером такого взаимодействия генов могут быть многочисленные заболевания у человека, проявляющиеся клинически у гетерозигот по мутантным генам, а у гомозигот, заканчивающиеся смертью (талассемия).

**Кодоминирование** – представляет такое взаимодействие доминантных аллельных генов, при котором каждый аллель проявляет свое действие в признак. В результате формируется новый вариант признака в сравнении с вариантами, определяемыми каждым аллелем самостоятельно. *Наследование групп крови.* Примером взаимодействия аллельных генов является наследование групп крови. Различают 4 группы крови человека по системе АВ0. В оболочках эритроцитов располагаются аг-

глиутиногены (А, В, АВ), а в плазме крови находятся антитела Анти-А( $\alpha$ ) и Анти-В( $\beta$ ).

**I группа крови (0):** в эритроцитах отсутствуют антигены, в плазме находятся два вида антител Анти-А( $\alpha$ ) и Анти-В( $\beta$ ). **II группа (А)** в эритроцитах – антиген А, в плазме – антитела Анти-В( $\beta$ ). **III группа (В)** – в эритроцитах антиген В, в плазме антитела Анти-А( $\alpha$ ). **IV группа (АВ)**

– в эритроцитах имеет антигены А и В, в плазме антител не имеет. **IV группа** группа крови является примером кодоминирования, когда как взаимодействие доминантных аллелей А и В формирует новый вариант признака – IV группа крови. В то время как, по отдельности они детерминируют образование групп крови А (II) или В (III).

Таблица. Группы крови человека (ABO)

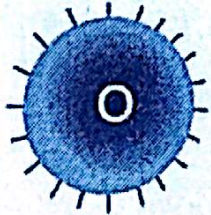
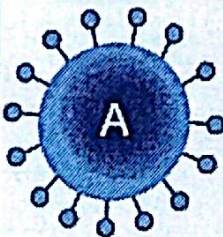
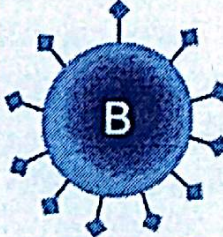
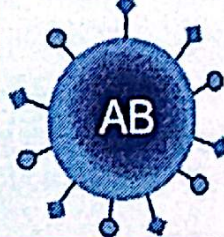
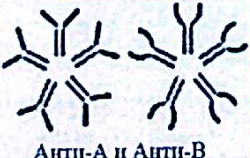


	Группа O(I)	Группа A(II)	Группа B(III)	Группа AB(IV)
Эритроциты				
Антитела в плазме	 Анти-А и Анти-В	 Анти-В	 Анти-А	Нет
Антигены в эритроцитах	Нет	А антиген	В антиген	А и В антигены

Таблица. Возможные генотипы

Группа крови	Гены	Возможные генотипы
I (0)	$I^o$	$I^oI^o$
II (A)	$I^A$	$I^AI^A, I^AI^o$
III (B)	$I^B$	$I^BI^B, I^BI^o$
IV (AB)	$I^AI^B$	$I^AI^B$

Развитие фенотипических признаков (фенотипа) во многом зависит от взаимодействия генов между со-

бой. Следует понимать, что на самом деле взаимодействуют не сами гены, а продукты их активности – белки.

Фенотипический эффект действия гена характеризуется следующими проявлениями:

1) пенетрантность; 2) экспрессивность; 3) плейотропия.

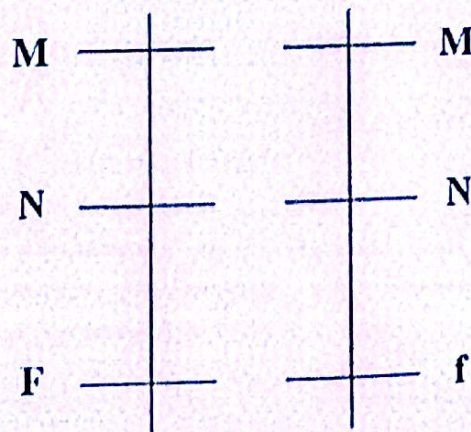
**Пенетрантность** – отражает частоту фенотипического проявления, имеющегося в генотипе гена. Она соответствует проценту особей, у которых доминантный ген проявился в признак по отношению ко всем носителям этого гена. Пенетрантность – показатель фенотипического проявления аллеля в популяции. Например, пенетрантность врожденного вывиха бедра у человека составляет 25%, т.е. болезнью страдает только 1/4 рецессивных гомозигот.

**Экспрессивность** – степень выраженности гена в признак, при его реализации в различных условиях среды. Экспрессивность – степень проявления в фенотипе различных особей одного и того же аллеля опре-

деленного гена. Количественные показатели экспрессивности измеряются на основе статистических данных. Например, аллели группы крови АВ0 у человека имеют постоянную экспрессивность (всегда проявляются на 100%), а аллели, определяющие окраску глаз, – изменчивую экспрессивность.

**Плейотропия** – множественное действие гена. У человека ген, определяющий рыжую окраску волос, одновременно обуславливает более светлую окраску кожи и появление веснушек. Известен доминантный ген, вызывающий целый комплекс патологий, который называется синдром Марфана. У таких людей отмечается длительный рост конечностей, ненормально длинные пальцы рук и ног (паучьи пальцы), деформации лица, дефект хрусталика глаза, порок сердца, прогрессирующая с возрастом глухота и др.

Схема. Расположение аллельных и неаллельных генов в гомологичных хромосомах



MM, NN, Ff – аллельные гены; MN, NF, MF – неаллельные гены.

## 2.7 Виды взаимодействия неаллельных генов

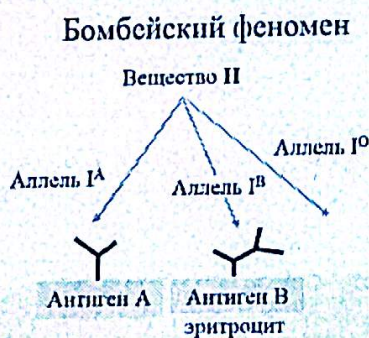
**Комплементарность** – явление, когда объединившиеся в генотипе доминантные неаллельные гены формируют новый признак. Это взаимное дополнение действия генов. Например синтез интерферона у человека находится под контролем двух комплементарных доминантных генов, расположенных в разных хромосомах. Комплементарность (или комплементарное взаимодействие генов) проявляется тогда, когда действие одного гена дополняется действием другого, т.е. для формирования признака необходимо наличие в генотипе двух доминантных неаллельных генов.

Комплементарное взаимодействие генов у человека проявляется при формировании зрения и слуха: развитие нормального слуха обусловлено двумя доминантными неаллельными генами D и E, из которых один (D) определяет развитие улитки, а другой (E) – слухового нерва. Нормальный слух имеют люди с генотипом: DDEE., DdEe, DDEE. Глухие

люди имеют генотипы: D dee, ddee, ddEE, ddEe.

**Эпистаз и гипостаз.** Эпистаз – это такое взаимодействие неаллельных генов, при котором один ген подавляет действие другого неаллельного гена. Угнетение могут вызывать как доминантные, так и рецессивные гены ( $A > B$ ,  $a > B$ ,  $B > A$ ,  $B > A$ ), и в зависимости от этого различают *эпистаз доминантный и рецессивный*. Подавляющий ген получил название ингибитора или супрессора. Гены-ингибиторы в основном не детерминируют развитие определенного признака, а лишь подавляют действие другого гена. Если ген-супрессор рецессивный, то возникает *криптомерия* (греч. хришата – тайный, скрытый). У человека таким примером может быть «Бомбейский феномен». В этом случае редкий рецессивный аллель в гомозиготном состоянии подавляет активность гена B (определяющий B (III) группу крови системы ABO).

Таблица. Пример рецессивного эпистаза

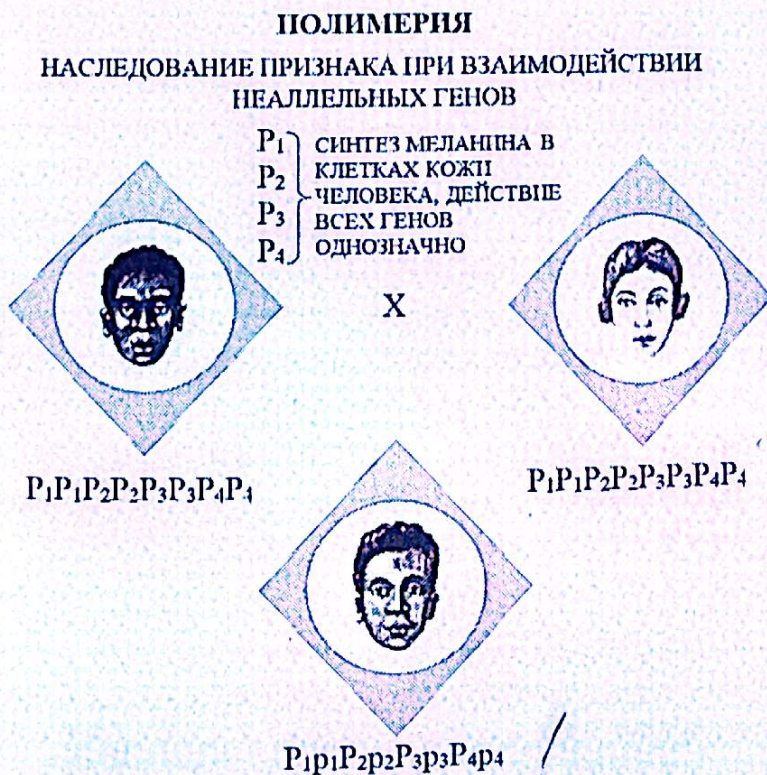


Рецессивная гомозигота hh – вещество H не образуется, следовательно, антигены A и B не могут быть синтезированы – определяется группа крови O

**Полимерия** – один из видов взаимодействия неаллельных генов. Полимерия – явление, когда один и тот же признак определяется несколькими аллелями. Их действие сводится к накоплению эффекта действия этих генов. Наряду с отдельными генами, представленными множеством форм, существуют и полигенные признаки, т.е. признаки, контролируемые многими генами, находящимися в разных участках хромосомы, а иногда даже и в разных парах хромосом. У человека среди известных нам примеров этого рода можно назвать такие признаки, как рост, умственные способности, телосложение, а также цвет волос и цвет кожи. Примером полимерии является наследование цвета кожи у человека. Этот признак определяется четырьмя генами, ответственными за выработку пигмента меланина. Чем больше активных генов, запускающих

синтез меланина, имеется в клетке, тем темнее ее окраска. Эти гены локализованы в четырех парах разных хромосом. У людей с самой темной окраской кожи имеется восемь аллелей этих генов (поскольку клетки диплоидны):  $P_1P_1P_2P_2P_3P_3P_4P_4$  (гены действуют одинаково, поэтому их обозначают одной и той же буквой). У человека с самой светлой кожей нет ни одного активного аллеля:  $p_1p_1p_2p_2p_3p_3p_4p_4$ . Дети таких двух людей получают четыре активных (доминантных) аллеля от одного из родителей и цвет их кожи будет промежуточным. Генотип детей будет:  $P_1p_1, P_2p_2, P_3p_3, P_4p_4$ .

В зависимости от числа доминантных генов в генотипе может формироваться более светлый или более темный цвет кожи. Такой тип взаимодействия генов называется кумулятивной полимерией.



### Эффект положения

Эффект положения – вид взаимодействия неаллельных генов, обусловленный местом положения гена в генотипе. Пример – наследование белка *Rh*-фактора (резус-фактора). У 85% европейцев резус-фактор имеется (*Rh+*), у 15% – его нет (*Rh-*). Эритроцитарный антиген – резус-фактор крови человека получил свое название по аналогии с эритроцитарным антигеном, который вначале был выделен из крови макака – резус. Определяется резус-фактор тремя доминантными генами (*C*, *D*, *E*), расположенными в хромосоме рядом друг с другом. Два человека с одинаковым генотипом *CcDDEe* будут иметь разные фенотипы в зависимости от варианта расположения аллельных генов в паре гомологичных хромосом: в варианте *A* – много антигена *E*, но мало антигена *C*; в варианте *B* – мало антигена *E*, но много антигена *C*. Синтез антигена *Rh* контролируется тремя парами тесно сцепленных доминантных генов *CDE*, отсутствие антигена обусловлено рецессивными генами *cde*. Резус фактор наследуется как менделирующий признак по определяющим генам *D* и *d*. Группа крови *Rh+* может быть гомозиготной (*DD*) и гетерозиготной (*Dd*), *Rh-* только гомозиготной (*dd*). В норме у резус-отрицательных людей не вырабатываются антитела против собственного антигена, но могут вырабатываться при переливании резус-положительной крови. Поэтому это должно учи-

тываться при переливании крови. Недопустимо переливание резус-положительной крови к резус-отрицательной. Если у будущих мамочек с *Rh+* проблем с беременностью не возникает, даже тогда, когда их мужья имеют *Rh-*, то у мамочек, имеющих *Rh-*, проблемы вполне могут быть. Это так называемый резус-конфликт. Если резус-отрицательная женщина беременна резус-положительным плодом, резус-антигены плода через плаценту могут попасть в материнский кровоток и вызвать синтез антирезус-антител. Антитела через плаценту могут перейти в кровь плода и вызвать гибель эритроцитов. Из гемоглобина разрушенных эритроцитов в организме плода синтезируется пигмент билирубин, который может вызвать гемолитическую желтуху, поражения подкорковых двигательных центров. При невысокой концентрации антител ребенок может родиться нормальным. Высокая концентрация антител может вызвать гибель плода или гемолитическую болезнь новорожденного. Просто тем, у кого резус-фактор отрицательный, будучи в интересном положении, необходимо регулярно контролировать уровень антител в организме. Необходимо помнить и о том, что существуют меры предосторожности, а также и профилактические методы борьбы с резус-конфликтом. Иногда, например, прибегают к преждевременному родоразрешению или к переливанию крови родившей женщине, а при не-

обходимости, кровь переливают и новорожденному. Кроме того, в последнее время все чаще используют вакцину анти-резус-иммуноглобу-

лина, которую ставят еще на стадии планирования беременности, а также во время беременности и даже после родов.

**Схема. Наследование резус- фактора**

D – доминантный ген (наличие белка-резуса)

d – рецессивный ген (отсутствие белка-резуса)

Генотип человека с Rh+ - :

Гомозиготный – DD, гетерозиготный – Dd

Генотип человека с Rh- : dd

*Таблица. Варианты наследования резус-фактора*

Резус-фактор матери ↓	Резус-фактор отца →		
	Rh + (DD)	Rh + (Dd)	Rh - (dd)
Rh + (DD)	Rh + (DD) - 100 %	Rh + (DD) - 50 % Rh + (Dd) - 50 %	Rh + (Dd) - 100 %
Rh + (Dd)	Rh + (DD) - 50 % Rh + (Dd) - 50 %	Rh + (DD) - 25 % Rh + (Dd) - 50 % Rh - (dd) - 25 %	Rh + (Dd) - 50 % Rh - (dd) - 50 %
Rh - (dd)	Rh + (Dd) - 100 %	Rh + (Dd) - 50 % Rh - (dd) - 25 %	Rh - (dd) - 100 %

**2.8 Основы популяционной генетики**

Наука, изучающая генетические процессы и генетическое разнообразие в популяциях, закономерности изменения этого разнообразия во времени и пространстве называется популяционная генетика. В антропогенетике популяцией называют группу людей, проживающих на общей территории и свободно вступающих в брак. Изоляционные барьеры, препятствующие вступлению в брак несут выраженный социальный ха-

рактер (например, различия в вероисповедании), поэтому в формировании популяций главную роль играет не общность территории, а родственные связи. *Демографическими показателями* популяции людей являются: величина, уровень рождаемости и смертности, возрастной состав, экономическое состояние, уклад жизни. *Генетические показатели* популяции людей генофонд, генетический полиморфизм, генетическое единство

популяции. Популяции человека по численности делятся на крупные, малые (субпопуляции) или демы и изоляты. Большие по размерам популяции (более 4000 человек) состоят обычно из нескольких антропологических групп, имеющих различное происхождение. В таких популяциях распределение частот аллелей в генотипах поколений подчиняется закону Харди-Вайнберга, что используется в медико-генетической практике для расчета доли гетерозигот – носителей рецессивного аллеля. Закон Харди-Вайнберга. Генетическая гетерогенность популяции при отсутствии давления эволюционных факторов остается неизменной, находясь в определенном равновесии. Демы – популяции численностью примерно 1500-4000 человек. Изоляты – самые маленькие популяции – не более 1500 человек. Для демов и изолятов характерны следующие признаки: низкий (1-2) процент лиц, происходящих из разных антропологических групп, высокая частота внутригрупповых браков (80-90%) и незначительный прирост населения – около 20% за 25 лет. В изолятах частота внутригрупповых браков может достигать 90% и более. В таком изоляте, если он существует не менее 4-х поколений (около 100 лет), все члены являются не менее чем троюродными братьями и сестрами.

В настоящее время в популяциях человека происходят такие процессы: 1) разрушение брачных изолятов; 2)

средовая гомогенизация, которая снижает первичные причины расовых различий; 3) замена одних форм болезней другими (первое место с некоторых пор занимают две болезни “цивилизации” – сердечно-сосудистые и онкологические заболевания вместо инфекционных и алиментарных. Эти процессы в совокупности ведут к численному увеличению популяций. Под идеальной популяцией понимают бесконечно большую по численности популяцию, которая характеризуется, полной панмиксией, отсутствием мутаций, миграций и естественного отбора. В природе таких популяций нет, но большие по численности популяции по своим характеристикам приближаются к идеальной.

Генетическая характеристика популяции обусловлена системой браков и факторами, изменяющими частоты генов (мутации, отбор, миграции, изоляция, дрейф генов). Демографические показатели влияют на генофонд через структуру браков. В популяциях человека распространены различные типы браков.

#### Типы браков

*Аутбридинг* – неизбирательные браки. В основе таких браков – панмиксия (панмиксия – свободное скрещивание). При таком типе существует равная вероятность вступления в брак случайных индивидуумов популяции. Результатом их является гетерозиготизация потомства по многим локусам, ведущая к повышению жизнеспособности особей.

**Инбридинг** — избирательные браки. В основе этих браков лежит генетическое родство. Кровнородственные браки приводят к гомозиготизация потомства по многим локусам и инбредной депрессия, которая проявляется в снижении жизнеспособности, повышении смертности. Показателем служит коэффициент инбридинга (F). К избирательным относятся *ассортативные браки* — браки между индивидуумами со сходным генотипом и фенотипом (высокорослые люди с физическими недостатками и т.д.), имеющие ограниченные возможности выбора для вступления в брак.

**Запретные браки** между родственниками первой (второй) степени родства: между родителями и детьми, родными (двоюродными) братьями и сестрами. Потомство в таких браках оказывается с тяжелой следственной патологией.

**Особенности действия эволюционных факторов в популяциях людей**

С возникновением человека как социального существа биологические факторы эволюции постепенно ослабляют свое действие и ведущее значение в развитии человечества приобретают социальные факторы. Однако, человек как биологическое существо подчиняется законам, действующим в живой природе развитие человеческого организма, продолжительность жизни и др. В связи с этим, генофонды популяций людей испыты-

ывали ранее и продолжают испытывать теперь действие элементарных эволюционных факторов. Однако социальная сущность человека вносит в это действие определенную специфику.

**Мутационный процесс** — эволюционный фактор, который сохраняет свое значение в человеческом обществе. Его действие сходно с таковым у других организмов по средней частоте мутирования, по генетико-физиологическим характеристикам, наличию антимутационных барьеров. В настоящее время давление мутационного процесса на генофонд человечества усиливается в результате действия индуцированных мутаций, которые обусловлены производственной деятельностью человека в условиях научно-технической революции. Мутации возникают как в половых, так и в соматических клетках. Индуцированные мутации, как правило, приводят к наследственной патологии (генеративные мутации) или к увеличению частоты различных заболеваний, прежде всего злокачественных опухолей (соматические мутации).

Популяционные волны (волны жизни) еще в сравнительно недавнем прошлом играли заметную роль в развитии человечества. Темп прироста населения изменялся неравномерно. Увеличение темпов прироста численности совпадает с достижениями человечества — развитием земледелия, индустриализацией. Наблю-

дается неравномерное распределение людей на планете. На фоне общей тенденции к повышению численности людей имели место снижения этого показателя. Во время эпидемий холеры и чумы всего лишь несколько сот лет назад население Европы сократилось в десятки раз. Такое сокращение могло быть основой для ряда случайных ненаправленных процессов изменения генофонда населения отдельных районов.

**Изоляция**, как эволюционный фактор, в прошлом оказывала существенное значение. Природа изоляционных барьеров между популяциями людей социальная. Специфическими для человеческого общества являются формы изоляции, зависящие от разнообразия культур, экономических укладов, религиозных и морально-этических установок. Разобщение людей по социальным, религиозным причинам приводит к образованию эндогенных групп в больших городах. Евреи в течение многих веков держались обособленно, по своей генетической структуре они отличаются от своих земляков других национальностей. Рецессивные гены (болезнь Тея-Сакса, Тея-Гоше) встречаются преимущественно у евреев, тогда как ген фенилкетонурии является редким у представителей этой национальности. Высокая степень изоляции малочисленных человеческих популяций на протяжении многих поколений создавала условия для дрейфа генов. **Генетико-автомати-**

**ческие процессы**, или дрейф генов, приводят к появлению случайных, не связанных с отбором различий между изолятами. Примером дрейфа генов служит эффект родоначальника. Он возникает, когда несколько семей создают новую популяцию, что способствует случайному закреплению в ее генофонде одних аллелей и утрате других. Так, члены секты амишей штата Пенсильвания произошли от трех супружеских пар, иммигрировавших в Америку. В этом изоляте зарегистрировано 55 случаев карликовости с многопалостью, в то время как в мировой практике описаны единичные случаи. Вероятно, среди основателей находился носитель рецессивного мутантного аллеля карликовости - родоначальник соответствующего фенотипа. С развитием средств массового перемещения людей на планете всё меньше остается генетически изолированных групп населения. Нарушение изоляционных барьеров имеет большое значение для обогащения генофонда популяций. В дальнейшем эти процессы неизбежно будут приобретать все более широкое значение.

Естественный отбор в природе в процессе видообразования переводит случайную индивидуальную изменчивость в биологически полезную популяционную, видовую. Смена биологических факторов развития социальными привела к тому, что в человеческих популяциях отбор утратил функцию видообразования. Было

бы, однако, неправильно полностью отрицать существование отбора в человеческом обществе. Он действует в основном во время внутриутробного развития, играет значительную роль в таких формах, как несостоявшаяся беременность, спонтанный аборт, мертворождение, детская смертность, стерильность и выполняет известную стабилизирующую роль. В пользу действия стабилизирующей формы отбора свидетельствует большая смертность среди недоношенных и переношенных новорожденных по сравнению с доношенными. Направление отбора зависит от общей жизнеспособности. Отрицательный отбор можно проиллюстрировать на примере системы крови "резус". При Rh-отрицательном фенотипе матери Rh-положительный плод всегда гетерозиготен. Это означает, что со смертью индивида из генофонда удаляется равное количество доминантных и рецессивных аллелей. Отбор направлен против гетерозигот. Отрицательный отбор действует в большинстве популяций людей по аллелям аномальных гемоглобинов, он направлен против гомозигот. При этом устраняются аллели одного вида. Отрицательный отбор против гомозигот перекрывается мощным положительным отбором гетерозигот благодаря их высокой жизнеспособности в очагах тропической малярии. **Генетическое разнообразие в популяциях людей. Генетический груз. Генетическая гетерогенность**

**популяции** – это наличие у особей данной популяции нескольких аллельных вариантов (минимум двух) по генетическим локусам (генам). Она поддерживается за счёт мутаций, процесса рекомбинации. Происходящая при половом размножении комбинаторика генетического материала даёт неограниченные возможности для создания генетического разнообразия в популяции. При скрещивании особей, различающихся в общей сложности по 1000 локусам, каждый из которых представлен 10 аллелями, число возможных наследственных генотипов в потомстве составляет 10<sup>1000</sup>, т.е. многократно превзойдёт число электронов в известной нам вселенной. Эти потенциальные возможности никогда не реализуются. Чем больше запас генетической изменчивости в данной популяции, тем легче ей адаптироваться в новой среде. Лабораторные эксперименты показали, что чем выше уровень изменчивости популяции, тем быстрее она эволюционирует.

Результатом эволюционного процесса является внутривидовой или наследственный полиморфизм – это такое состояние популяции, когда в ней на протяжении многих поколений сохраняется две или более разных генетических форм в достаточном количестве (не менее 1%).

Различают две формы наследственного полиморфизма:

- 1) экологический (адаптацион-

ный) полиморфизм. При этом две или несколько генетически различных форм внутри популяции подвергаются отбору в разных экологических условиях. Например, возникновение расовых различий человека в процессе антропогенеза.

2) гетерозиготный полиморфизм устанавливается в результате давления на популяцию положительного отбора гетерозигот.

Человечеству свойствен высокий уровень наследственного разнообразия. Люди отличаются фенотипически цветом кожи, глаз, волос, формой ушной раковины и др. Выявлены многочисленные варианты отдельных белков, которые отражают генетическую конституцию организма. У людей не совпадают группы крови по системам эритроцитарных антигенов "резус", АВО, MN. Известно более 10 вариантов гемоглобина, более 70 вариантов фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. У человека в целом не менее 30% генов, контролирующих синтез ферментных систем, имеют несколько аллельных форм. Вариабельность частоты аллелей в популяциях людей зависит от действия эволюционных факторов: мутационного процесса, естественного отбора, генетико-автоматических процессов, миграций.

Генетическая гетерогенность снижает реальную приспособленность популяций. Из-за накопления в генофонде популяции рецессивных аллелей, приводящих в гомозиготном

состоянии к снижению приспособленности отдельных особей, происходит снижение приспособленности популяции в целом. Генетический груз – это и есть различие в приспособленности между существующей и идеально приспособленной популяцией, так как всегда происходит гибель части особей популяции вследствие их меньшей приспособленности.

**Генетический груз** – это «приигрыш» приспособленности на данный момент, но одновременно это возможность будущей эволюции и, следовательно, выживание популяции в целом. Это, как бы, плата за возможность эволюционировать. Различают следующие виды генетического груза:

а) по способу образования: 1) мутационный (в результате мутаций и отбора); 2) рекомбинационный (появление новых генов и генных сочетаний при кроссинговере);

б) по направлению передачи: 1) сегрегационный (разная вероятность передачи разных аллелей последующим поколениям); 2) миграционный (в результате внедрения других организмов в популяцию).

Бремя генетического груза человечества можно оценить, введя понятие летальных эквивалентов.

**Генетическая структура популяций человека.** Сущность и значение закона генетического равновесия популяции. Популяция – элементарная единица биологи-

ческого вида, является стабильной структурой по относительным частотам генов. В популяции происходит постоянная передача генов из поколения в поколение по механизмам, поддерживающим равновесие генных частот при условии панмиксии. В популяции происходит постоянная передача генов из поколения в поколение благодаря механизмам, которые поддерживают равновесие генных частот. Один из таких механизмов поддержания генных частот является закон Харди-Вайнберга, суть которого сводится к тому что: в достаточно больших популяциях не подверженных действию отбора, относительные

частоты генов и генотипов остаются, генетическое равновесие действует только в равновесных или идеальных популяциях, отвечающих определенным требованиям: свободное скрещивание или панмиксия, отсутствие притока и оттока генов за счет миграции особей, отсутствие естественного отбора и мутаций, равная плодовитость гомозигот и гетерозигот. При таких условиях равновесие генов по одной аллельной паре ( $A \rightarrow a$ ) наступает через одно поколение и сохраняется таковым во всех последующих. Если частоты доминантного и рецессивного гена обозначить через  $p$  и  $q$ , то согласно Закону Харди-Вайнберга:

1. Сумма частот генов одной аллельной пары в популяции есть величина постоянная:

$$p + q = 1(100\%) \text{ или } pA + qa = 1(100\%)$$

2. Сумма частот генотипов по одной аллельной паре в популяции также величина постоянная, а распределение их определяется уравнением:

$$(p + q)^2 = 1(100\%) \text{ или } p^2 + 2pq + q^2 = 1(100\%)$$

3. Чтобы определить частоты генотипов по одной аллельной паре генов  $AA$ ,  $Aa$  и  $aa$  нужно допустить, что в равновесной популяции женские и мужские особи дают одинаковое число гамет по доминантным и рецессивным генам. Тогда частоты всех генотипов будут складываться из произведения частот генов, заключенных в гаметах всех особей популяции, а формула приобретет следующий вид:

$$(pA + qa)^2 \times (pA + qa) = p^2AA + 2pqAa + q^2aa = 1(100\%)$$

где,

$p^2$  – частота доминантных гомозигот,

$2pq$  – частота гетерозигот,

$q^2$  – частота рецессивных гомозигот.

Используя закон Харди-Вайнберга, можно прогнозировать насыщенность популяции определенными генами. В медицинской практике иногда возникает необходимость установить количественные соотношения людей с различными генотипами по какому-

либо аллелю, включая и патологические ген или частоту встречаемости этого гена среди населения. Благодаря таким исследованиям была изучена геногеография ряда наследственных болезней в популяциях человека.

*Пример определения генетической структуры популяции по гену резус-фактора.*

Задача 1. В населенном пункте при обследовании населения на резус-фактор оказалось 16% лиц с резус-отрицательным фактором ( $Rh^-$ ) и 84% – с резус-положительным фактором ( $Rh^+$ ). Известно, что резус-фактор наследуется моногенно по аутосомно-доминантному типу практически. Если аллельную пару генов обозначить через  $D$  и  $d$ , то носители  $Rh^+$  будут иметь генотипы  $DD$  и  $Dd$ , а носители  $Rh^-$  –  $dd$ . Но какая часть  $Rh^+$  будут гомозиготами, а какая гетерозиготами? По закону Харди-Вайнберга возможен расчет частот генов  $D$  и  $d$  и генотипов:  $DD$ ,  $Dd$ ,  $dd$  по формуле:

$$p^2 DD + 2p q Dd + q^2 dd = 1(100\%),$$

Частота гомозигот по рецессивным генам известна, она составляет

$$q^2 = 16\% = 0,16, \text{ отсюда } q = \sqrt{0,16} = 0,40 \text{ или } 40\%$$

$$\text{Так как } p + q = 1, \text{ отсюда } p = 1 - q = 1 - 0,40 = 0,60$$

Остается вычислить частоты генотипов  $DD$  и  $Dd$ :

$$P^2 = (0,60)^2 = 0,36 (36\%)$$

$$2pq = 2 \times 0,60 \times 0,40 = 0,48 (48\%)$$

Итак, в исследованной группе людей  $Rh^+$  – гомозиготы составили 36%,  $Rh^+$  – гетерозиготы – 48%,  $Rh^-$  – 16%.

Согласно Закону Харди-Вайнберга в равновесной популяции частоты генов и частоты генотипов сохраняются в ряду поколений. Соотношение генов и генотипов может меняться в том, случае, если популяция теряет равновесие. Нарушение равновесия может быть вызвано разными факторами.

Одни факторы поставляют в популяцию новые аллели. К ним относятся иммиграция и мутационный процесс, которые вызывают первичные изменения генетической структуры популяций.

Другие факторы изменяют соотношение различных генотипов в популяции. К ним относятся эмиграция

особой из популяции, отбор в пользу гомозигот или гетерозигот, инбридинг, дрейф генов. Изменения частот генотипов изменяют и частоты генов, но не вызывают появления новых аллелей. Такие явления можно отнести к вторичным процессам изменения генетической структуры популяций.

В человеческих популяциях наиболее распространены панмиктические браки. Однако встречаются и кровнородственные браки или инбридинг.

В популяциях человека существуют различные формы инбридинга:

а) инцестные (запретные) браки – между родственниками первой степени родства;

б) кровнородственные браки, обусловленные территориальной изолированностью небольших популяций – изолятов;

в) кровнородственные браки, обусловленные социальной изоляцией в некоторых группах населения, поощряемые экономическими или религиозными мотивами.

Генетическая структура малочисленных популяций формируется за счет влияния инбридинга и случайных колебаний концентрации аллельных генов либо доминантных, либо рецессивных, поэтому одни аллели могут исчезать, другие возрастать из поколения в поколение. Это явление называется – дрейф генов или генетико-автоматические процессы, распространяющиеся на всю популяцию. Результатом их является постепенная гомозиготизация генотипов особей популяции. Так происходит накопление очагов аутосомно – доминантных или аутосомно-рецессивных заболеваний в изолятах. Отбор в человеческих популяциях привел к существованию так называемого балансируемого полиморфизма. Система балансируемого полиморфизма поддерживает генетическую гетерогенность человеческих популяций и обеспечивает, уникальную генотипическую и фенотипическую индивидуальность человека.

## 2.9 Основы экогенетики, фармакогенетики

Экологическая генетика человека изучает влияние факторов среды обитания на наследственность. На протяжении многих тысяч лет человек приспособлялся к постоянно меняющейся окружающей среде. На популяционных уровнях происходил

отбор генотипов. Окружающая среда обеспечивала отбор, выживание, процветание популяций или групп людей в зависимости от их наследственных характеристик. Эволюция человека шла через эволюцию его генотипа. Формировалась биологическая при-

рода, и человек достаточно приспособился к окружающей среде не только социально, но и биологически.

При воздействии факторов окружающей среды на человека могут наблюдаться нежелательные эффекты. 1) Изменения в генетическом аппарате (*индуцированный мутационный процесс*). Этот процесс ведет к повышению темпов наследственной изменчивости человека на индивидуальном и популяционном уровнях; 2) Патологические реакции на специфические факторы среды. У человека - на индивидуальном уровне в виде патологических реакций (болезней), а на популяционном уровне - в виде большей или меньшей приспособленности (адаптация, акклиматизация). 3) Изменения генофонда популяций в результате нарушения генетического равновесия между основными популяционными процессами (мутационный процесс, отбор, миграция, дрейф генов).

Индукцированный мутационный процесс. Источником наследственной изменчивости как основы эволюции служат мутации. Мутационный процесс - одна из существенных характеристик человека как биологического вида. Постоянный, оптимальный для человека уровень мутационного процесса, может повышаться под влиянием многих физических, химических и биологических факторов.

Мутации в зародышевых клетках, то повышается частота наследственной патологии. Мутации в клетках

эмбриона и плода ведут к снижению приспособленности будущего ребенка, повышению частоты врожденных пороков развития, гибели эмбриона или плода, внутриутробной задержке роста. Мутационный процесс в соматических клетках в постнатальном периоде повышает частоту возникновения злокачественных новообразований, нарушает иммунитет, обуславливает преждевременное старение. В целом биологическую и медицинскую значимость последствий мутационного процесса у человека на современном этапе надо рассматривать по показателям мутагенеза, канцерогенеза и тератогенеза.

На протяжении эволюции в человеческих популяциях в связи с постоянно текущими мутационным и генетико-автоматическим (дрейф генов) процессами, а также под влиянием отбора сформировался широкий наследственный балансированный полиморфизм. Многочисленные вариации в ферментных системах, транспортных белках, антигенах и рецепторах клетки обуславливают индивидуальные особенности метаболизма химических веществ, реакций на биологические агенты или физические факторы. Оказалось, что наследственные различия могут проявляться в реакциях не только на лекарства, но и на физические факторы, на пищу и особенно на пищевые добавки, на загрязнения атмосферы, профессиональные вредности. Концепция экогенетики обуславливает

необходимость изучения действия внешних факторов (особенно новых) с целью выявления наследственно обусловленных патологических реакций. Это будет основой создания адаптивной среды для каждого человека (подбор индивидуальной диеты и климата, исключение отравления лекарствами, обоснование профессионального отбора и т.д.), чтобы предотвратить преждевременную смерть, инвалидизацию, госпитализацию.

На основе заложенных прогрессом геномики человека сведений сформировалась важнейшее направление в экологической генетике человека – токсикогеномика. Базы данных по геному человека и современные мощные информационные технологии позволяют прогнозировать токсические проявления отдельных факторов среды у лиц с определенными генотипами. Наиболее изученная мутация, обуславливающая реакцию на загрязнение атмосферы, – недостаточность  $\alpha 1$ -антитрипсина. Этот белок сыворотки крови называют также ингибитором протеиназ. В норме его концентрация повышается при различных состояниях (беременность, воспаление, введение эстрогенов).

Пищевые вещества и пищевые добавки. Синдром нарушенного всасывания у детей связан с непереносимостью глютена (белок пшеницы и других злаков). Это заболевание называется целиакией. Дети тяжело заболевают, как только начинают

получать прикорм манной кашей. При исключении злаковых продуктов (хлеб, манная каша) такие дети развиваются нормально.

Конские бобы вызывают гемолиз у лиц с наследственной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Если своевременно не приняты меры, за гемолизом следует поражение почек.

Твердо установлены индивидуальные и расовые различия реакции на ультрафиолетовое облучение. Крайний пример генетической чувствительности – редкая аутосомно-рецессивная болезнь пигментная ксеродерма: под воздействием солнечного света возникают ожоги, затем язвенные поражения кожи и, наконец, злокачественные новообразования.

Ускоренный научно-технический прогресс без учета экологических проблем может приблизить человечество к нарушению биологической гармонии со средой. При чрезвычайном загрязнении окружающей среды может нарушиться равновесие генетических процессов в популяциях

Фармакогенетика, являясь частью экологической генетики человека, изучает значение наследственности в реакции организма на лекарства. Это направление как раздел экологической медицинской генетики и клинической фармакологии зародилось в результате практической потребности разобраться в осложнениях лекарственного лечения.

В начале 50-х годов XX века для лечения туберкулеза стали применять новое эффективное средство изониазид. Однако у некоторых больных при применении стандартных доз наблюдались токсические эффекты, соответствующие превышению дозы во много раз. Механизм токсического действия изониазида в этих семьях оказался очень простым: выведение препарата из организма замедленно. При регулярном поступлении лекарства в организм его сниженное выведение обеспечивает кумуляцию и накопление до токсической дозы. Любые фармакогенетические реакции развиваются на основе широкого генетического полиморфизма в человеческих популяциях, эволюционно сформировавшегося до появления новых фармакологических средств.

Судьба лекарств в организме определяется всасыванием, распределением (по органам, клеткам, органеллам), взаимодействием с клеточ-

ными элементами, метаболизмом, и выведением.

Все ступени кинетики лекарства и динамики его действия осуществляются с помощью специфических и неспецифических ферментов и белков.

Учитывая широкий биохимический полиморфизм человеческих популяций, можно предполагать, что судьба каждого лекарства на каком-то фармакокинетическом или фармакодинамическом этапе связана с полиморфной системой фермента, белка, рецептора и других клеточных мишеней. Это и обуславливает весьма разнообразные реакции индивидов на лекарства.

В профилактической медицине концепции экологической генетики человека важны, так как они направлены на создание оптимальной среды (пища, лекарства, работа) для каждого индивида с целью предупреждения патологического проявления.

## Раздел 3. ГЕНЕТИКА РАЗВИТИЯ

### 3.1 Онтогенез

Онтогенез – (от греч. *ontos* - сущее и *genesis* – происхождение, развитие) процесс (история) индивидуального развития организмов, в отличие от филогенеза – истории развития (эволюции) мира живых организмов.

Термин онтогенез ввел немецкий зоолог Е. Геккель в 1866 г.

Онтогенетика изучает генетические основы индивидуального развития путем изучения действия на обменные и морфологические процессы в системе онтогенеза.

Из нескольких типов онтогенеза наиболее изучены три – личиночный (развитие с метаморфозом, или непрямоe), неличиночный (прямое развитие, при котором формирование происходит в яйце) и внутриутробный (формирование детеныша до рождения происходит внутри материнского организма, в яйцеводах и матке). Последний тип онтогенеза – наиболее совершенной формы – у плацентарных млекопитающих.

Многочелочный организм развивается из оплодотворенной яйцеклетки (зигота) не только путем увеличения количества клеток (пролиферация) и увеличения массы зародыша (рост). Одновременно определяются судьба отдельных клеток. Этот процесс известен как детерминация. Детерминированные клетки специализируются (дифференциров-

ка), т.е. приобретают конкретную морфологию и оказываются способными выполнять конкретную функцию. Одновременно осуществляется морфогенез – формирование органов и архитектуры тела. Таким образом, детерминация, дифференцировка, морфогенез, пролиферация, рост, миграция клеток, гибель клеток, т.е. разные морфогенетические процессы и составляют суть развития многоклеточного организма.

Индивидуальное развитие живых организмов протекает в результате взаимодействия генотипа, полученного от родителей через гаметы, и условий внешней среды.

Из одной-единственной клетки – оплодотворенного яйца – возникает много различных типов клеток, образующих тела многоклеточных организмов.

Организм развивается в результате обмена веществ: его морфологическую основу составляют деление клеток и рост их численности, увеличение размеров, возрастание массы внеклеточных образований. Процессы *роста* (увеличение массы) и дифференциации (качественное усложнение структуры, функций и морфологических различий) имеют важное значение для онтогенеза живых организмов и растений.

Вопросы изучения механизмов

онтогенеза вызывают повышенный интерес ученых, так как связь между нормальным развитием организма, злокачественным перерождением, иммуногенезом, старением является актуальной в современной медицине.

Еще одна причина такого повышенного интереса – это успехи молекулярной биологии и генетики, которые создали стройную систему представлений о механизмах проявления генов и регуляции их действия.

### 3.2 Периоды онтогенеза

Онтогенез человека включает в себя: 1) эмбриональный (дородовой или антенатальный) и 2) постэмбриональный (послеродовой, постнатальный) периоды. Существуют разные классификации онтогенетического развития, в которых выделяют третий вид – преэмбриональный или период гаметогенеза. Эмбриональный период начинается с момента образо-

вания зиготы до рождения. Постэмбриональный (постнатальный) период с рождения до смерти организма. Изучение вопросов онтогенеза его периодов, механизмов будет рассматриваться подробно на гистологии, мы затронем лишь некоторые моменты для понимания общей картины онтогенеза человека.

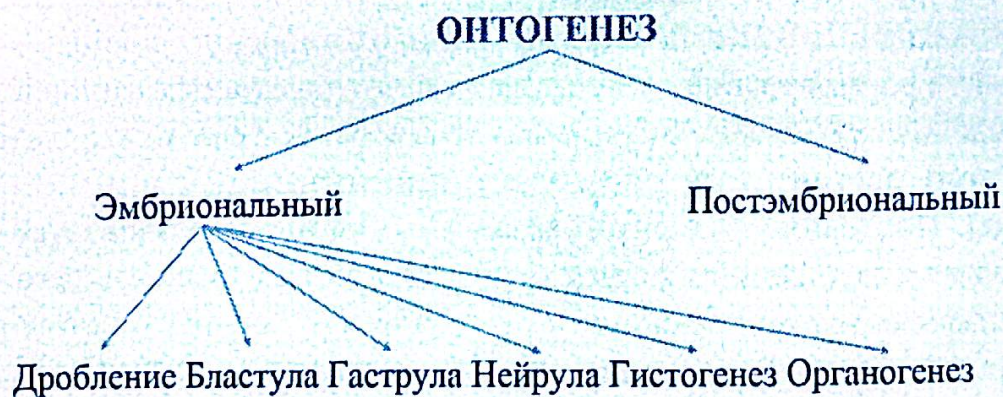
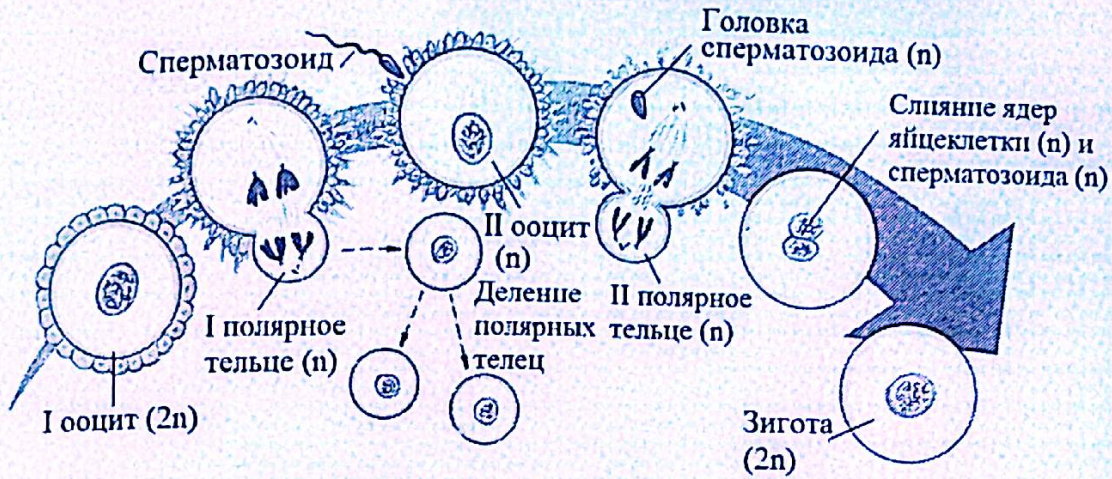


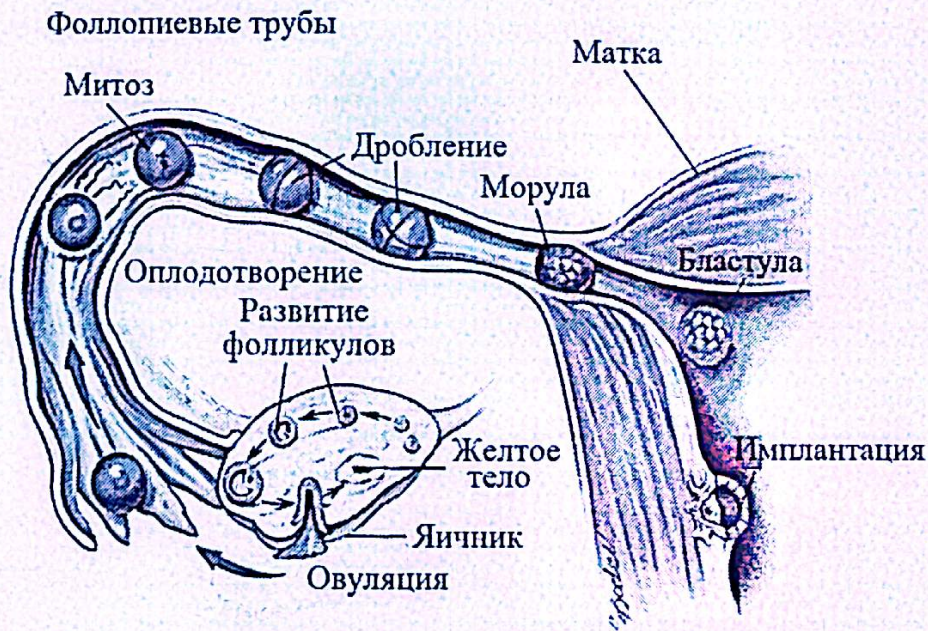
Рисунок. Периоды онтогенеза

1. Эмбриональный период.

**Оплодотворение** – процесс слияния яйцеклетки и сперматозоида в результате чего образуется зигота – одноклеточный зародыш. Встреча сперматозоида с яйцеклеткой происходит в маточной трубе, здесь происходит оплодотворение.



**Дробление** – это ряд последовательных митотических делений зиготы, заканчивается образованием морулы, которая выходит в полость матки из маточной трубы.



**Бластоциста** – возникает с появлением бластоцеля (заполненной жидкостью полости) к четвертым суткам после оплодотворения.

**Гаструляция** – начинается в конце второй недели развития и характеризуется появлением у клеток способности перемещения. Гаструла – многослойный зародыш (эктодерма, энтодерма и мезодерма).

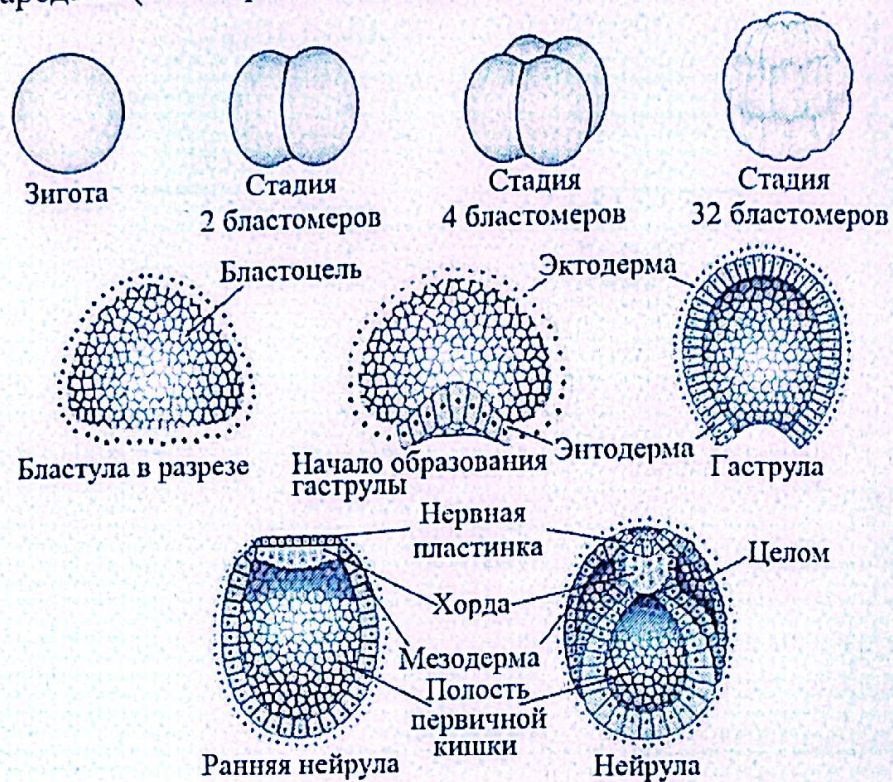
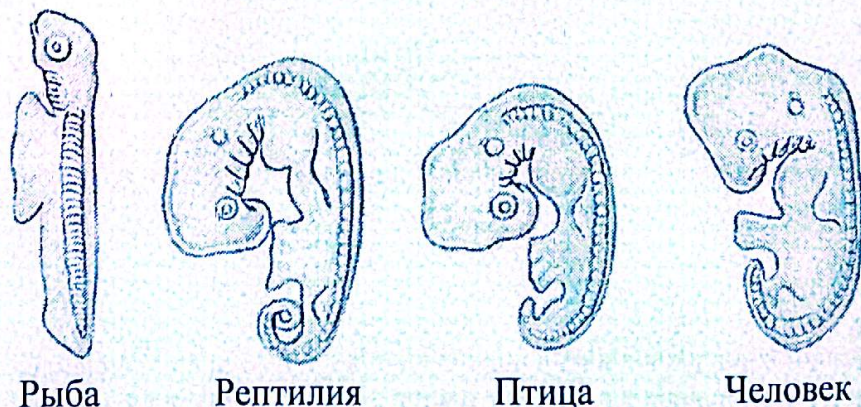


Рисунок. Дробление зиготы и образование зародыша

**Органогенез** – образование отдельных органов.

Связь между индивидуальным и историческим развитием организмов Ф.Мюллер (1864) и Э.Геккель (1866) выразили в биогенетическом законе, который показывает, что каждая особь в своем индивидуальном развитии повторяет историческое развитие своего вида (онтогенез – краткое повторение филогенеза). В таблице показано через какие стадии проходит эмбриональное развитие человека.

Таблица. Эмбриональный период



**Зародышевые листки** (зародышевые пласты, лат. *folia embryonalia*) – слои тела зародыша многоклеточных животных, образующиеся в процессе гастрюляции и дающие начало разным органам и тканям. Образование

зародышевых листков – первый признак дифференцировки зародыша. У большинства организмов образуется три зародышевых листка: наружный – эктодерма, внутренний – энтодерма и средний – мезодерма.

Таблица. Производные зародышевых листков – результат дифференцировки

Зародышевые листки	Производные
1. Эктодерма	нервная пластинка, дающая начало центральной и периферической нервной системе, ганглиозная пластинка, из которой формируются ганглии вегетативной нервной системы, клетки мозгового слоя надпочечников, пигментные клетки, компоненты органов зрения, слуха, обоняния, эпидермис кожи, волосы, ногти, потовые железы, сальные, молочные, эмаль зубов, эпителий ротовой полости и прямой кишки.
2. Мезодерма	хрящевой и костный скелет, соединительный слой кожи и скелетных мышц, органы кровеносной, выделительной и половой систем организма.
3. Энтодерма	эпителий кишечника, связанные с ним печень, поджелудочная железа, эпителий легких и дыхательных путей.

## 2. Постэмбриональный период

Постэмбриональное развитие начинается с момента рождения организма и продолжается вплоть до гибели. Постэмбриональное развитие сопровождается ростом. Различают 2 основных типа постэмбрионального развития: *прямое развитие* и *развитие с превращением*, или *метаморфозом (непрямое развитие)*.

*Прямое постэмбриональное развитие* – тип развития, при котором родившийся организм отличается от взрослого меньшими размерами и недоразвитием органов. В случае

прямого развития молодая особь мало чем отличается от взрослого организма и ведет тот же образ жизни, что и взрослые. Этот тип развития свойственен, например, пресмыкающимся, птицам, млекопитающим. *Есть 3 периода постэмбрионального развития:* а) ювенильный (до окончания полового созревания, дорепродуктивный); б) пубертатный (занимает большую часть жизни, период половой зрелости репродуктивный); в) старение (пострепродуктивный, до смерти). Четких границ между периодами нет.

Переход от одного периода к другому характеризуется постепенным угасанием функций организма и отдельных органов.

**Старение** – многоэтапный процесс, включающий влияние факторов внешней и внутренней среды. Старение общебиологическая закономерность «увядания» организма, свойственная всем живым существам.

**Старость** – естественный этап онтогенеза, заканчивающийся смертью. Старость – следствие старения.

У разных биологических видов продолжительность жизни различна (даже у видов, занимающих сходные экологические ниши). Поэтому продолжительность жизни является видовой биологической индивидуальностью, сложившейся в ходе эволюционного процесса, контролируемой генетически. В пределах вида возможны отклонения до 50% средней продолжительности жизни в обе стороны.

*Таблица. Периодизация постнатального онтогенеза у человека*

Период	Мужской пол	Женский пол
Новорожденности	1-10 дней	1-10 дней
Грудной	10 дней - 1 год	10 дней - 1 год
Раннего детства	1-3 года	1 -3 года
Детства (I период)	3-6 лет	3-6 лет
Детства (II период)	6-12 лет	6-11 лет
Подростковый	12-16 лет	11-15 лет
Юношеский	16-21 год	15-20 лет
Зрелый (I период)	21-35 лет	20-35 лет
Зрелый (II период)	35-60 лет	35-55 лет
Пожилой	60-75 лет	55-75 лет
Старческий	75-90 лет	75-90 лет
Долгожителей	свыше 90 лет	свыше 90 лет

### 3.3 Дифференциальная активность генов – основа морфогенеза

В процессе индивидуального развития организм закономерно меняет свои характеристики. Особенно интенсивные изменения происходят в эмбриональном периоде онтогенеза, когда из зиготы формируются

структуры многоклеточного организма. При этом все многообразие клеток, выполняющих в организме различные функции, происходит из одной клетки путем митотического деления. Так как в результате митоза

дочерние клетки получают полноценную наследственную информацию, заключенную в кариотипе, все клетки организма в генотипическом отношении равноценны. Некоторые различия, однако, наблюдаются за счет цитоплазматических генов, например митохондриальных, которые распределяются при делении не строго равномерно. Чем определяются морфологические, физиологические и биохимические различия, появляющиеся между клетками в ходе развития? В процессе овогенеза в цитоплазме яйцеклетки накапливаются не только богатые энергией вещества, обеспечивающие развитие зародыша, но и мРНК для синтеза белков, не-

обходимых на самых ранних стадиях эмбрионального развития. Распределение этих веществ в цитоплазме яйцеклетки оказывается неравномерным. Проникновение сперматозоида в яйцеклетку вызывает перераспределение отдельных компонентов в объеме клетки, в связи с чем уже при первых делениях зиготы в дочерних клетках оказывается цитоплазма с разным составом веществ. Взаимодействие между компонентами цитоплазмы и ядром приводит к *дерепрессии* определенных генов. Их продукты определяют дальнейшее углубление различий между разными частями зародыша, т.е. *дифференцировку*.

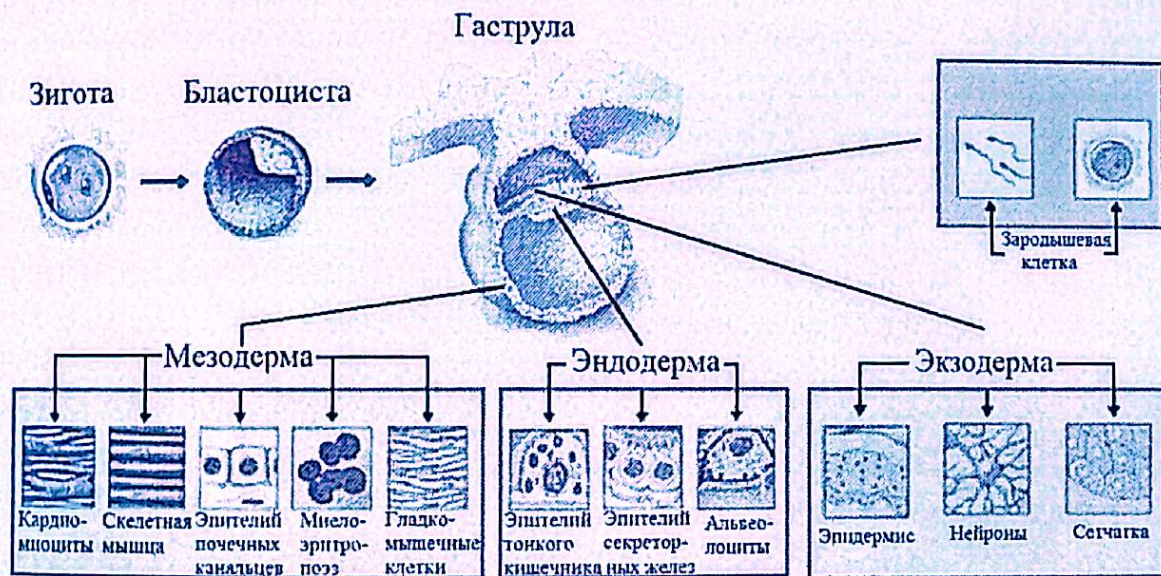


Рисунок. Дифференцировка клеток

Возникающие различия порождают новые взаимодействия между соседними клеточными группами, которые вызывают дерепрессию новых генов, вследствие чего меняется спектр активных генов и, следо-

вательно, генетическая программа на последующий отрезок процесса развития. Таким образом, в ходе индивидуального развития первоначально репрессированный геном зиготы подвергается постепенной

дерепрессии, причем в разных частях зародыша дерепрессируются разные группы генов. Набор активно функционирующих генов определяет своеобразие спектра белков, которые синтезируются клетками, выполняющими различные функции. Как отмечалось выше, в процессе онтогенеза в клетках организма происходит смена активно функционирующих генов. Гены, транскрибировавшиеся в эмбриональном периоде, к моменту рождения или непосредственно после него репрессируются, в то же время активируются гены, определяющие специфические функции клеток во взрослом организме. Нередко вещества, продуцируемые определенным типом клеток в разные периоды онтогенеза, несколько различаются по своим свойствам. Изменение свойств диктуется изменением условий существования организма, например в эмбриональном и постэмбриональном периодах развития. Эти различия объясняются сменой функционирования близких, но не идентичных по заключенной в них информации генов. Такие гены в ряде случаев образуют группы, получившие название мультигенных семейств. Примером тому служат гены гемоглобина.

*Мультигенное семейство* – это группа генов, очень близких по нуклеотидным последовательностям, со сходными фенотипическими функциями. Число генов в разных семействах у представителей разных видов варьирует от единиц до нескольких сотен. К примеру, число генов

гистонов у разных видов в отдельных семействах колеблется от 10 до 1200, генов тРНК – от 6 до 400, генов 5СРНК – от 200 до 24000, генов  $\alpha$ -глобинов – от 1 до 5, ( $\beta$ -глобинов – от 2 до 7. К числу белков, кодируемых мультигенными семействами, кроме указанных выше, относятся актины и тубулины, играющие важную роль в подвижности клеток, коллагены соединительной ткани, некоторые белки клеточных мембран и сыворотки крови.

Мультигенные семейства могут быть организованы в геноме по-разному. Так, члены семейства идентичных генов РНК у человека располагаются в виде тандемных повторов, в которых структурные гены разделены некодирующими – *спейсерными* – участками. Однако гены семейства не всегда идентичны. Например, в семействах глобиновых генов тандемно сцеплены близкие, но не одинаковые гены. В случае гистоновых генов у некоторых видов тандемно повторяются целые пакеты (кластеры) неидентичных генов, определяющих синтез разных видов гистонов, что может быть описано формулой  $H2A - H3 - H2B - H4 - H1$  –. Возможно также диффузное распределение генов семейства по нескольким хромосомам, что показано для генов актинов и тубулинов.

Таким образом, изменение характеристик фенотипа организма на разных стадиях онтогенеза является результатом регуляции экспрессии генов, которая имеет целью в одних

случаях наращивание продукции определенных белков, а в других — переход от синтеза одного белка к синтезу белка более соответствующего изменяющимся условиям существования.

Развитие многоклеточного организма происходит благодаря клеточным процессам: А) *Размножение или пролиферация*. Из одной клетки — зиготы возникает многоклеточный организм. Происходит контроль нормальной пролиферации клеток. К стимуляторам клеточного деления относятся фитогемагглютинин, некоторые гормоны, продукты распада тканей. Есть вещества, которые подавляют или замедляют скорость деления — ингибиторы клеточного деления. Количество клеточных делений у разных видов генетически детерминировано (предопределено). Когда размножение клеток под воздействием разнообразных факторов, в том числе мутаций, становится неконтролируемым, могут возникать злокачественные опухоли. Недостаток стимуляторов приводит к гипотрофии органов, замедлению процессов регенерации и заживления ран.

Б) *Миграция клеток*. Миграция клеток или клеточные перемещения осуществляются на ранних этапах эмбриогенеза и обеспечивают процессы гаструляции, морфогенеза. Нарушение миграции клеток в ходе эмбриогенеза приводит к отсутствию, недоразвитию или необычному месту локализации соответствующего органа (гетеротопии). В) *Избира-*

*тельная сортировка*. В процессе эмбриогенеза клетки мигрируют, а также «узнают» друг друга, т.е. образует скопление только с определенными клетками. Это характерно для периода гаструляции. Необходимым условием сортировки клеток являются степень их подвижности. Избирательная сортировка способствует образованию зародышевых листков, состоящих из однотипных клеток. Нарушение избирательной сортировки приводит к нарушениям онтогенетического развития, например беспорядочное поведение клеток злокачественной опухоли обусловлено потерей ими этой способности. Г) *Апоптоз или физиологическая гибель клеток*. Апоптоз обеспечивает нормальное онтогенетическое развитие. У человека примерами апоптоза являются дегенерация вольфовых протоков у особей женского пола, и мюллеревых протоков — у мурского пола, исчезновение ребер у 7-шеюного позвонка, отмирание клеток межпальцевого пространства. У человека нарушение процессов апоптоза (мутагенного или тератогенного происхождения) приводит к возникновению таких врожденных пороков развития как синдактилия (сращение пальцев конечностей), непроходимость кишечника и другие. Открыт ген, контролирующий процесс блокирования клеточного деления и запуска механизма апоптоза. Мутация гена p53 может привести злокачественному перерождению клеток.

### 3.4 Врожденные пороки развития. Тератогенез

Под термином «врожденный порок развития» понимают морфологический дефект органа, части органа или большой области тела, ведущий к нарушению функции органа(ов). Врожденные пороки развития – результат нарушенного органогенеза. Морфогенез – это реализация генетической программы в трехмерном пространстве и во времени, осуществляемая под влиянием многих факторов среды. В строго определенный период выполнения морфогенетической программы начинается с оплодотворения, интенсивно продолжается во внутриутробном периоде, а затем в детстве и даже во взрослом состоянии.

Классификация и этиология врожденных пороков.

Классификация врожденных пороков развития представлена в книге «Клиническая генетика» Бочкова Н.П. Наиболее объективными критериями классификации являются локализация и этиология пороков. Термин «врожденный» означает «присутствующий при рождении» и охватывает все «врожденные пороки развития» вне зависимости от их причины.

Врожденные пороки развития подразделяют на:

а) *изолированные* (в одном органе, например стеноз привратника);

б) *системные* (в пределах одной системы органов, например хондродисплазии);

в) *множественные* (в органах двух систем и более).

По этиологии врожденные пороки развития могут быть:

а) наследственные;

б) экзогенные;

в) мультифакториальные (многофакторные).

а) *Наследственно обусловленные* врожденные пороки развития возникают либо при генных мутациях, эффект которых проявляется в виде эмбрионального дисморфогенеза, либо при хромосомных и геномных мутациях (хромосомные болезни). Мутации в определенных локусах могут нарушать процесс морфогенеза в эмбриональном и постэмбриональном периодах. Этому есть многочисленные доказательства, полученные в экспериментальной генетике и клинико-генетической практике. Нарушения морфогенеза (дисморфогенез) могут быть выражены в разной степени и различаться по специфичности. Мутации в определенных локусах ведут к наследственным синдромам врожденных пороков развития.

б) *Экзогенно обусловленные* пороки развития становятся следствием действия тератогенных факторов в эмбриональном периоде, когда осуществляется органогенез. Механизм их действия во многом неясен. *Тератогены* могут оказывать цитоповреждающее действие, вызывать на-

рушение дифференцировки клеток в зачатках органов или мутации).

Тератогенные факторы бывают:

1) *физические* (ионизирующая радиация, УФ-лучи, температура, давление) доказано тератогенное действие ионизирующей радиации

2) *химические* (химические вещества) лекарственные вещества (талидомид, стрептомицин, стероидные гормоны и др.), никотин, алкоголь, недостаточное питания (дефицит витаминов и микроэлементов)

3) *биологические* (вирусы, токсины паразитов, бактерий) Тератогенное действия оказывают болезни во время онтогенеза (краснуха, цитомегалия).

Промежуток времени в течение которого повреждающий фактор может вызвать в органе развитие поро-

ка, называют терминационным периодом. Чувствительность закладок разных органов к действию экзогенных факторов в разные сроки пренатального онтогенеза (критический период развития) сильно. Критические периоды развития: конец первой недели гестации и между третьей и шестой неделями. Из рисунка «Тератогенные терминационные периоды для разных органов» видно, что раньше других органов и систем нарушается развитие центральной нервной системы и сердца. Выраженные пороки развития всех органов формируются впервые 7-8 недель пренатального развития. В экспериментах на животных под влиянием тератогенов получены пороки развития, сходные с наследственными. Их называют *фенотипиями*.

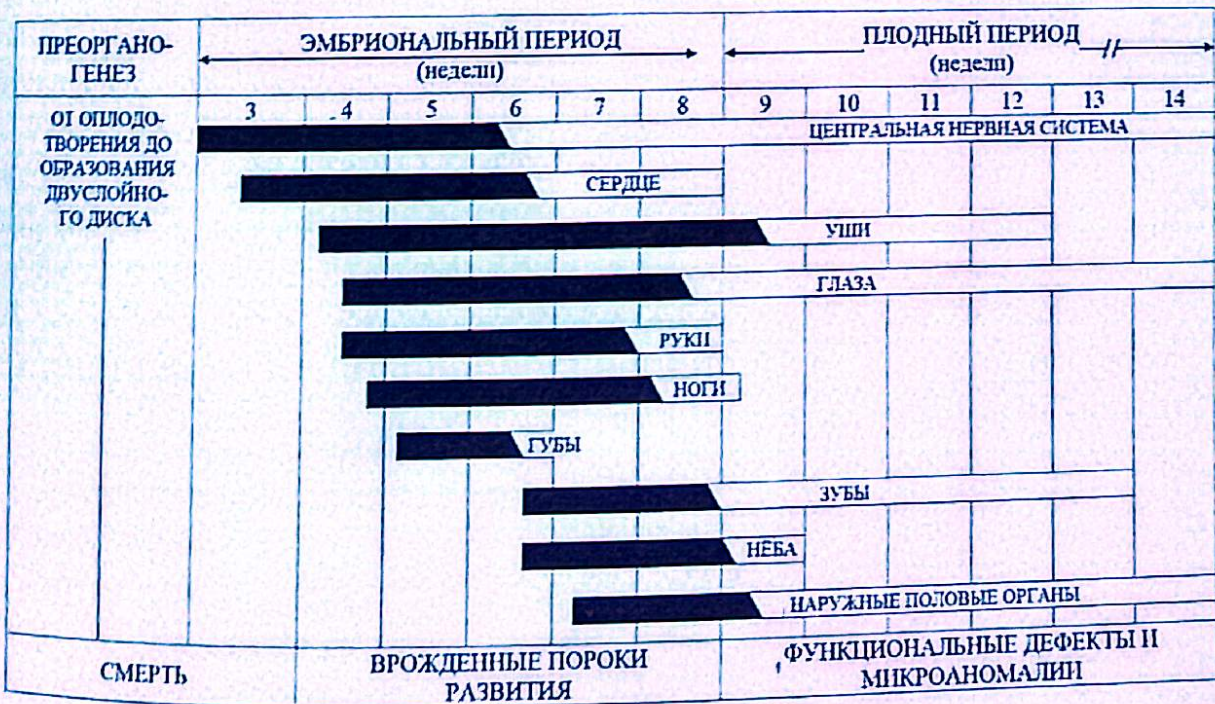


Рисунок. Тератогенные терминационные периоды для разных органов

Однако в клинической практике достоверных случаев фенкопий врожденных пороков развития генной или хромосомной этиологии не описано.

**в) Мультифакториальными** врожденными пороками развития называют такие пороки, которые вызваны совместным действием наследственных и экзогенных факторов, причем ни один из них сам по себе не является причиной порока.

В зависимости от стадии онтогенеза, на которой действовал патогенный фактор, врожденные пороки развития бывают следствием:

- 1) гаметопатий
- 2) бластопатий
- 3) эмбриопатий
- 4) фетопатий

Такие состояния, когда в гаметах есть мутации, нарушающие нормальное развитие организма, называются гаметопатиями. Пороки, возникающие в результате поражения бластоцисты, называют бластопатиями (первые 15 дней после оплодотворения). Эмбриопатии – нарушение (15 день – 8 неделя) развития зародыша (эмбриона). К эмбриопатиям целесообразно относить лишь пороки тератогенной природы, т.е. те пороки, которые возникают в результате действия повреждающего фактора в период от 15-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели внутриутробного развития. Пороки или аномалии, возникающие на плодной (фетальной) стадии развития, на-

зываются фетопатиями (9 неделя – роды). К фетопатиям относятся нарушения развития плода, вызванные интоксикацией у матери (диабетическая, алкогольная, инфекционная). В плодном периоде действие тератогенных факторов формирует в основном функциональные нарушения. Гаметопатии и бластопатии – презембриональные пороки развития, которые обычно приводят к выкидышу, либо подвергаются репарации, а потому предимплантационные нарушения отмечают достаточно редко. Эмбриональные пороки. Самым опасным периодом при развитии плода считают I триместр беременности (2-8 недель). Наиболее уязвимые органы в этот период – небо и губы, глаза, уши, головной мозг, нервная трубка и сердце, в то время как нарушения формирования ЦНС, глаз, губ, средней трети лица, зубов и половых органов могут произойти на протяжении всего периода беременности. Врожденные пороки развития, возникающие в плодной стадии. Тяжелые врожденные пороки развития (общая частота возникновения 30-40:1000 новорожденных). В таблице приведены некоторые примеры пороков в плодной стадии.

Таблица. Врожденные пороки развития, возникающие в плодной стадии

<p><b>Рот</b> Волчья пасть Заячья губа и волчья пасть</p>	<p><b>Головной мозг (10:1000)</b> Гидроцефалия Макроцефалия Микроцефалия Лиссэнцефалия Задержка умственного развития</p>	<p><b>Нервная трубка</b> Расщепление позвонковых дуг Анэнцефалия</p>	<p><b>Сердце (8:1000)</b> Дефект межжелудочковой перегородки Незаращение боталлова протока Дефект межпредсердной перегородки</p>
---	--	--	--

**Нарушения формирования органа или всего организма** в целом проявляются в форме:

1. *Агенезии* – полном врожденном отсутствии органа (сердце, конечности).

2. *Аплазии* – врожденном отсутствии органа с сохранением его сосудистой ножки (олигодактилия, олигогирия).

3. *Врожденной гипоплазии* – недоразвитие органа (почки, уши).

4. *Врожденной гипотрофии* (гипоплазии) – уменьшении массы тела новорожденного или плода. У детей более старшего возраста проявляются в нанизме (карликовость, микросомия).

5. *Врожденной гипертрофии* (гиперплазии) – увеличении относительной массы или размера органа за счет увеличения объема клеток (гипертрофия) или количества клеток (гиперплазия).

6. *Макросомии* (гигантизм - увеличении массы и длины тела.

Пороки развития могут проявляться в виде:

1) *гетеротопии* – наличие кле-

ток, тканей или целых участков одного органа в другом органе, или тех зонах того же органа, где в норме их не должно быть (гетеротопия клеток серого вещества головного мозга в белом веществе);

2) *эктопии* – смещении органа или его расположении в необычном месте (эктопия почек, сердца;

3) *удвоении* (умножении) того или иного органа (удвоении матки, мочеточника, полидактилия);

4) *атрезии* – полном отсутствии канала или естественного отверстия (пищевода, ануса);

5) *стенозе* – сужении канала или отверстия (стеноз 12-перстной кишки, мочеточника);

6) *персистировании* – сохранении эмбриональных структур, исчезающих в норме к определенному периоду развития (персистирование артериального протока, овального окна сердца у детей старше 3 месяцев). К одной из форм персистирования относят дизрафии (арафии) эмбриональной щели (расщелины губы, неба, остистых отростков позвоночника, уретры).

### 3.5 Стволовые клетки, применение в медицине

Стволовые клетки – недифференцированные (незрелые) клетки, имеющиеся у многих видов многоклеточных организмов. Стволовые клетки способны самообновляться, образуя новые стволовые клетки, делиться посредством митоза и дифференцироваться в специализированные клетки, то есть превращаться в клетки различных органов и тканей.

Развитие многоклеточных организмов начинается с одной стволовой клетки, которую принято называть зиготой. В результате многочисленных циклов деления и процесса дифференцировки образуются все виды клеток, характерные для данного биологического вида. В человеческом организме таких видов клеток

более 200. Стволовые клетки сохраняются и функционируют и во взрослом организме, благодаря им может осуществляться обновление и восстановление тканей и органов.

С возрастом количество стволовых клеток в организме катастрофически снижается. Все клетки бластулы являются стволовыми клетками, у новорожденного отношение стволовых клеток 1:10 000, к 20-25 годам - 1:100 000, к 30 - 1:300 000. К 50-летнему возрасту 1:500 000. Истощение запаса стволовых клеток вследствие старения или тяжёлых заболеваний лишает организм возможностей самовосстановления. Из-за этого жизнедеятельность тех или иных органов становится менее эффективной.

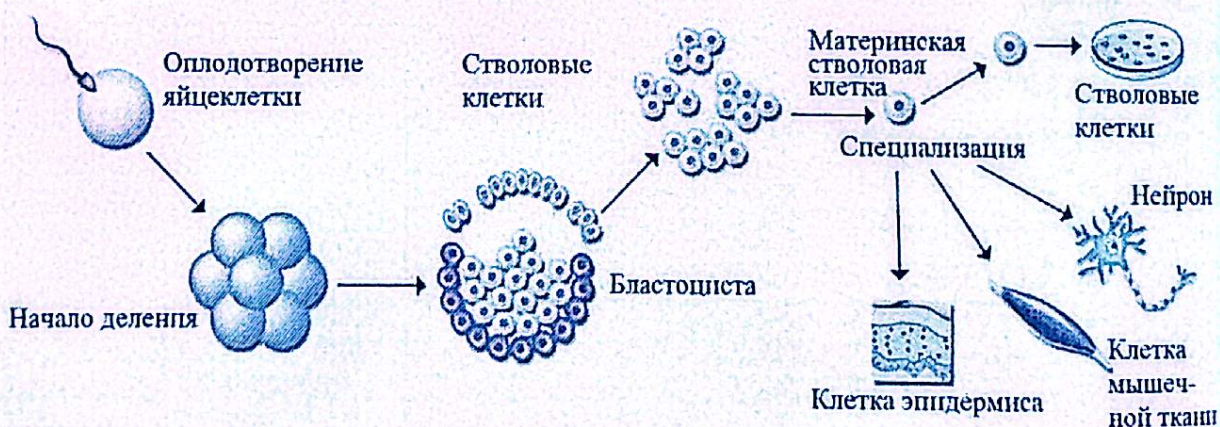


Рисунок. Клетки различных типов - производные стволовых клеток

Стволовые клетки имеют мощный потенциал дифференцироваться во все типы клеток организма. *Тотипотентность* – потенциал единственной клетки развиваться в целый

организм. *Плюропотентность* – возможность клетки дать начало всем типам клеток в теле. *Мультипотентность* – это возможность клетки дать начало небольшому количеству раз-

личных типов клеток. *Унипотентность* (гемопоэтические стволовые клетки, мезинхемальные стволовые клетки, стволовые клетки кожи, нервные стволовые клетки, эпитеальные стволовые клетки) – возможность клетки дать начало только одному типу клеток.

Стволовые клетки можно разделить на три основные группы в зависимости от источника их получения: эмбриональные, фетальные и постнатальные (стволовые клетки взрослого организма). *Эмбриональные стволовые клетки* образуют внутреннюю клеточную массу или эмбриобласт, на ранней стадии развития эмбриона. Они являются плюрипотентными. *Фетальные стволовые клетки* – клетки плода после 15 недель развития эмбриона до рождения. Пуповинная кровь в основном содержит гемопоэтические стволовые клетки, а также мультипотентные мезенхимальные, но в ней присутствуют и другие уникальные разновидности стволовых клеток, при определённых условиях способные дифференцироваться в клетки различных органов и тканей. *Гемопоэтические стволовые клетки* – мультипотентные стволовые клетки, дающие начало всем клеткам крови миелоидного (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, эритроциты, мегакарициты и тромбоциты, дендритные клетки) и лимфоидного рядов (Т-лимфоциты, В-лимфоциты и естественные киллеры). *Постнатальные стволовые клетки*. У вз-

рослых гемопоэтические стволовые клетки располагаются в костном мозге, включая бедренные кости, ребра, мобилизации грудины и другие кости.

Кроме того, они обнаружены в жировой ткани и ряде других тканей с хорошим кровоснабжением.

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки – мультипотентные стволовые клетки, способные дифференцироваться в остеобласты (клетки костной ткани), хондроциты (хрящевые клетки) и адипоциты (жировые клетки), кардиомиоциты, нервная ткань, гепатоциты.

Предшественниками мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в эмбриогенный период развития являются мезенхимальные стволовые клетки. Они могут быть обнаружены в местах распространения мезенхимы, то есть зародышевой соединительной ткани. *Тканеспецифичные прогениторные клетки* (клетки-предшественницы) – малодифференцированные клетки, которые располагаются в различных тканях и органах и отвечают за обновление их клеточной популяции, то есть замещают погибшие клетки.

В современной медицине стволовые клетки человека трансплантируют, то есть пересаживают в лечебных целях. Например, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток производится для восстановления процесса гемопоэза (кровотворения) при лечении лейкозов и лимфом.

## Раздел 4. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

**Особенности характерные для наследственной патологии:**

1. *Раннее проявление.* Врожденный характер. Около 25% наследственных заболеваний проявляются непосредственно после рождения ребенка; около 70 % - к трем годам жизни, 90 % - к концу пубертатного периода.

2. *Хроническое течение.* Течение заболевания с постоянным ухудшением общего состояния и с нарастанием негативных симптомов у пациента. Хронический характер течения наследственных болезней определяется постоянным функционированием мутантного гена.

3. *Относительная резистентность к лечению.* Хорошие результаты достигнуты в лечении определенных форм наследственной патологии. Яркий тому пример фенилкетонурия, адреногенитальный синдром и др.

4. *Множественность поражения.* Известно, что более чем при 60 % наследственных заболеваний в патологический процесс вовлекается более одной системы органов. Например, при синдроме Марфана поражаются опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система и органы зрения. У больных с синдромом Дауна выявляются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, нервной, дыхательной и иммунной систем.

5. *Семейный характер заболевания.* Если при сборе анамнеза выясняются сходные случаи заболевания в семье, то это служит прямым указанием на наследственный характер болезни.

6. *Клинический полиморфизм.* Многоплановость клинических и лабораторных проявлений любого заболевания охватывается этим понятием. Например, у части больных с синдромом Марфана можно диагностировать со стороны сердечно-сосудистой системы пролапс митрального клапана, а у других – аневризму аорты. Со стороны органов зрения может отмечаться подвывих хрусталика, наблюдаться миопия слабой степени и т.д.

Известно уже около 5000 наследственных болезней. Примерно 5-5,5 % детей рождаются с наследственными болезнями. После 20-30 лет начинают проявляться болезни с наследственной предрасположенностью.

Половина спонтанных аборт обусловлена генетическими причинами.

Не менее 30 % перинатальной и неонатальной смертности обусловлено врожденными пороками развития и наследственными болезнями.

Таблица. Классификация наследственных болезней человека

1. Генные или менделевские болезни	вызваны мутацией одного гена
2. Хромосомные болезни (анеуплоидии, болезни, вызванные хромосомными aberrациями)	обусловлены хромосомными аномалиями (изменения структуры или числа хромосом)
3. Мультифакториальные заболевания (болезни с наследственной предрасположенностью, полигенные)	результат взаимодействия генетических и средовых факторов
4. Болезни с нетрадиционным типом наследования (болезни импринтинга, митохондриальные болезни)	нетипичное наследование признаков
5. Генетические болезни соматических клеток	новообразования, старение, аутоиммунные болезни.

#### 4.1. Генные болезни

Начало патогенеза любой генной болезни связано с первичным эффектом мутантного аллеля:

Мутантный аллель → патологический первичный продукт (качественно или количественно) → цепь последующих биохимических процессов → клетки → органы → организм.

В соответствии с генетическим принципом классификации генные болезни можно подразделить по типу наследования: *аутосомно-доминантные* (синдром Марфана, нейрофиброматоз, ахондроплазия, болезнь Гентингтона, полидактилия), *аутосомно-рецессивные* (фенилкетонурия, альбинизм, серповидно-клеточная анемия, синдром Элерса-Данло, болезнь Тея-Сакса, муковисцидоз, *X-сцепленные* (гемофилия, рахит гипофосфатемический, мышечная дистрофия Дюшена), *Y-сцепленные*

(Гипертрихоз ушной раковины). *Патогенетическая классификация* наследственных болезней показывает основное патогенетическое звено: нарушение обмена веществ, аномалии морфогенеза или комбинацию того или другого.

*По клиническому принципу* генные болезни классифицируются с учетом системы или органа, наиболее вовлеченного в патологический процесс, например: наследственные нервные болезни, нервно-мышечные кожные и глазные и т.д.

## Патогенетическая классификация

### Генные болезни по типу нарушения обмена веществ

**1. Энзимопатия.** В основе энзимопатий лежат либо изменения активности фермента, либо снижение интенсивности его синтеза. Не проявляется у гетерозигот за счет компенсации нормальным аллелем.

**2. Гемоглобинопатии** — группа наследственных заболеваний, вызываемых первичным дефектом пептидных цепей гемоглобина и связанные с этим нарушением его свойств и функций. Примеры: метгемоглобинемии, эритроцитозы, серповидно-клеточная анемия, талассемия.

**3. Коллагеновые болезни.** Генетические дефекты биосинтеза и распада коллагена. К этой группе относятся: болезнь Эллера-Данлоса, болезнь Марфана.

**4. Наследственные болезни с невыясненным первичным биохимическим дефектом.** Подавляющее

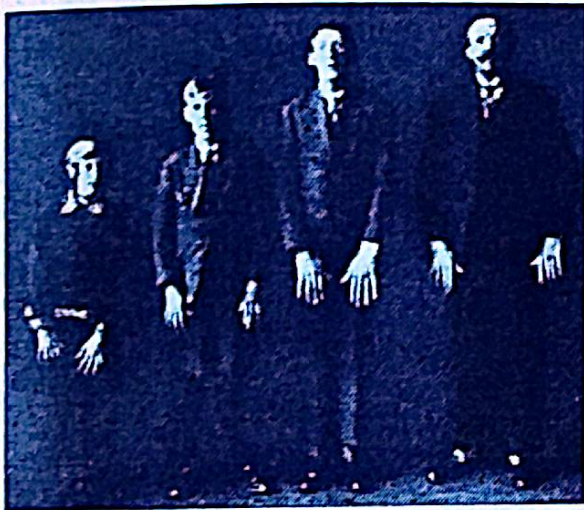
число моногенных наследственных болезней — это болезни с неизвестным первичным биохимическим дефектом. Для многих из них установлены те или иные обменные нарушения в организме на уровне патологических метаболитов, однако, остаётся неясным место обнаруживаемых биохимических отклонений в патогенезе болезни или последовательность отклонений. В других случаях нет никаких сведений о биохимических отклонениях в организме. Как правило, невыясненность биохимической природы мутаций сопровождается патологией таких функций, для которых остается до конца невыясненной их биохимическая основа. Примеры: ахондроплазия, муковисцидоз, миодистрофии.

Таблица. Типы и примеры энзимопатий

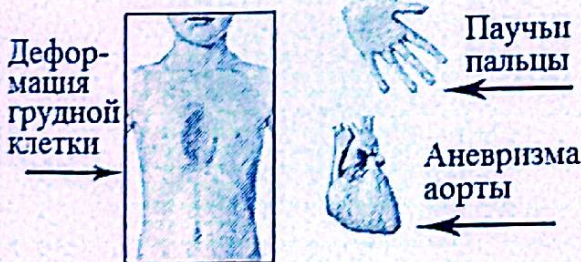
Дефекты	Примеры
1) Обмена углеводов	Галактоземия — нарушение превращения галактозы в глюкозу, в результате мутации структурного гена мукополисахаридозы — нарушение расщепления полисахаридов.
2) Обмена липидов и липопротеинов	Сфинголипидоз — нарушение расщепления структурных липидов; нарушение обмена липидов плазмы крови, сопровождающиеся увеличением или снижением в крови холестерина, лецитина.
3) Обмена аминокислот	Фенилкетонурия — нарушение обмена фенилаланина; альбинизм — нарушение синтеза меланина из тирозина.
4) Обмена витаминов	Гомоцистинурия — дефект кофермента витаминов В <sub>6</sub> и В <sub>12</sub> .
5) Обмена пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований	Синдром Леша-Найяна — связанный с недостаточностью фермента, катализирующий превращение свободных пуриновых оснований в нуклеотиды.

6) Биосинтеза гормонов	Адреногенитальный синдром – вызванный мутациями в генах, контролирующие синтез андрогенов.
7) Ферментов эритроцитов	Некоторые гемолитические несфероцитарные анемии, характеризующиеся нормальной структурой гемоглобина, но нарушением ферментной системы, участвующей в анаэробном расщеплении глюкозы.

Таблица. Генные болезни по аутосомно-доминантному типу наследования  
**Синдром Марфана**



**Симптомы синдрома Марфана**



*Синдром Марфана – типичный пример плеотропии, характеризуется поражением нескольких систем организма, в особенности костей скелета, сердца и глаз.*

*Тип наследования – аутосомно-доминантный.*

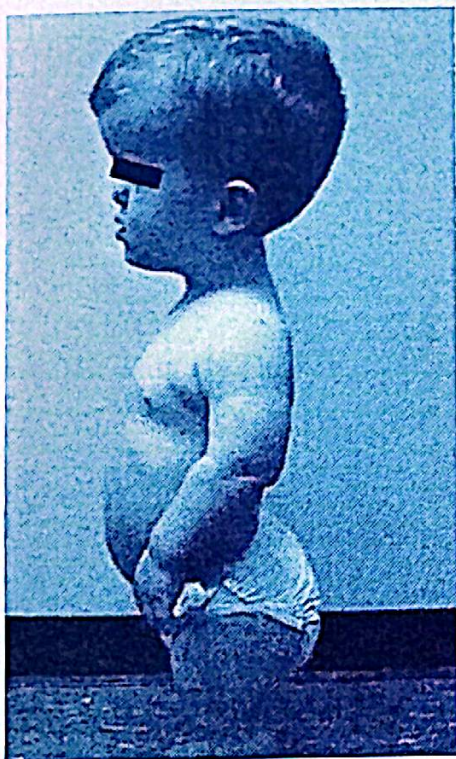
*Локализация гена – 15q 21*

*Распространенность - 1:10000-1:15000*

*Этиология, патогенез – синдром вызван мутациями генов, кодирующие синтез гликопротеина фибриллина-1, и является плеiotропным. Заболеваемость характеризуется различной пенетрантностью и экспрессивностью.*

*Фенотипические признаки:* Скелет. У больных возникает разболтанность суставов, снижение пропорции верхней и нижней части тела соотношении размаха рук к росту пациента превышает 1,05. Избыточный рост костной ткани обусловлен растяжением надкостницы. Сердце. Пролапс митрального клапана. Аневризма аорты. Глаза. В большинстве случаев пациента близоруки, а примерно у половины отмечают эктопию хрусталика. Длинные тонкие конечности и пальцы, впалая грудь («грудь сапожника»). Лица с синдромом Марфана высоки (долихостеномилия), имеют удлиненные конечности, вытянутые пальцы и недоразвитие жировой клетчатки.

Таблица. Генные болезни по аутосомно-доминантному типу наследования  
*Ахондроплазия*



*Тип наследования* – аутосомно-доминантный

*Локализация гена* – хромосома 4

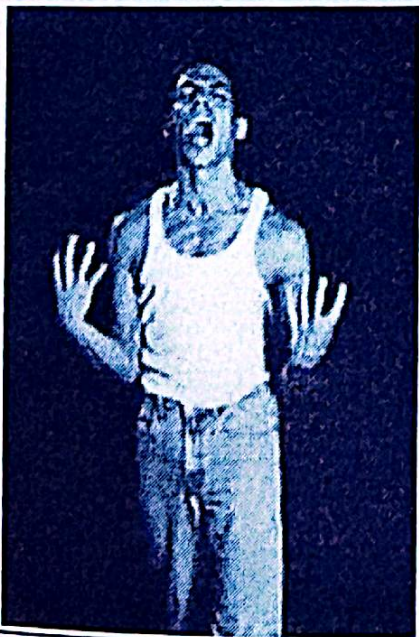
*Распространенность* – 1:100000

*Этиология, патогенез* – относится к наследственным болезням с невыясненным первичным биохимическим дефектом. Заболевание костной системы, наблюдаются аномалии развития хрящевой ткани преимущественно в эпифизах трубчатых костей и костях основания черепа (укорочение конечностей).

*Фенотипические признаки* - диспропорциональная карликовость (рост 120-130 см) за счет укорочения конечностей, большой череп, кисти широкие и короткие, укорочение основания черепа.

Пальцы на руках короткие, приблизительно одной длины. Искривление ног: могут приобретать X-образную или O-образную форму. Большая голова и выпуклый лоб, нос широкий, с низкой вдавленной переносицей, высокое, арковидное твердое небо. Отставание в физическом развитии. 20 % случаев наследуется от родителей, 80 % обусловлены новыми мутациями. Ахондроплазия – генетическое заболевание, при котором наблюдается укорочение конечностей в сочетании с нормальной длиной туловища. Характерными особенностями являются низкий рост (130 и менее см.).

Таблица. Генные болезни по аутосомно-доминантному типу наследования  
*Болезнь Гентингтона (хорея Гентингтона, Хантингтона)*



*Тип наследования* – аутосомно-доминантный

*Локализация гена* – 4p

*Распространенность* – 10:100 000

*Этиология, патогенез* – обнаружен лежащий в основе заболевания генетический дефект (повторяющаяся последовательность нуклеотидов в 4-й хромосоме).

*Фенотипические признаки* – у людей среднего возраста, появляются периодические мышечные подергивания или спазмы и происходит постепенная дегенерация мозговых клеток и ухудшение интеллектуальных функций.

Характерны частые, внезапные, неритмичные судорожные движения конечностей или туловища. Возможны спазмы лицевой мускулатуры, всхлипывания, нарушения артикуляции. Страдает координация движений при ходьбе: походка становится «танцующей» (хореической). Память остается сохранной вплоть до поздних стадий заболевания, однако внимание, мышление и исполнительные функции нарушаются уже в самом начале заболевания. Часто наблюдается депрессия, апатия, отчужденность, раздражительность, периодическая расторможенность. Деменция, обсессивно-компульсивные расстройства. Продолжительность заболевания различна, но в среднем составляет 15 лет.

Таблица. Генные болезни по аутосомно-доминантному типу наследования  
**Нейрофиброматоз-1**



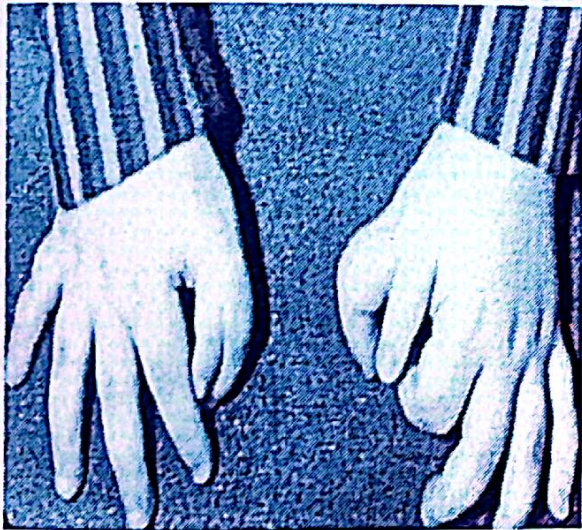
*Тип наследования* - аутосомно-доминантный

*Локализация гена* - хромосома 17. Более половина случаев являются результатом новых мутации.

*Распространенность* - 1: 3000-1:4000  
*Этиология, патогенез* - известно семь нозологических форм нейрофиброматоза (НФ), среди которых НФ-1 (периферический нейрофиброматоз) занимает ведущее место. Ген НФ-1 полностью расшифрован, в нем обнаружено более 100 мутаций (транслокации, делеции, вставки, точковые замены).

*Фенотипические признаки* - Одно из самых распространённых наследственных заболеваний, характеризующееся возникновением опухолей у больного. Это заболевание проявляется с рождения или в первом десятилетии жизни образованием на коже пигментных пятен типа «кофе с молоком», число и размер которых постепенно нарастает, их диаметр от 0.5 см у ребенка и 1.5 см у взрослого. Нейрофибромы представляют собой мягкие узелки, при надавливании как бы проваливающиеся в кожу - симптом «кнопки звонка». В ряде случаев происходит озлакоачествление опухолей. Почти у всех больных наблюдается костной системы - кифоз, сколиоз, псевдоартрозы, локальный гигантизм, неспецифические черепно-лицевые аномалии. Затруднения в обучении наблюдается у 30 % больных.

Таблица. Генные болезни по аутосомно-доминантному типу наследования  
*Полидактилия (многопалость)*



*Тип наследования* - аутосомно-доминантный

*Локализация гена* - 7p14.1

*Распространенность* - 1:3000

*Этиология, патогенез* - полидактилия возникает на ранних сроках беременности, когда плод испытывал какое-то токсическое воздействие (например, прием некоторых лекарств, обладающих тератогенными свойствами, то есть способностью вызывать нарушение формирования органов и тканей). Такое воздействие на организм ребенка ведет к тому, что происходит задержка запрограммированной гибели одних клеток и излишняя продукция других клеток, используемых для формирования дополнительных пальцев.

Наконец, полидактилия может быть следствием образования внутри оболочки, окружающей плод (амниона) спаек, что может механически мешать правильному развитию ребенка.

Полидактилия часто наблюдается при некоторых хромосомных заболеваниях, сочетаясь с рядом других признаков.

*Фенотипические признаки* - деформация конечности, характеризующиеся наличием дополнительных пальцев на кистях и стопах. При полидактилии у ребенка отмечаются добавочные нормально развитые пальцы или их рудиментарные придатки на руках или ногах; часто имеет место синдактилия и брахидактилия. Одной из причин возникновения полидактилии является наследственность.

Таблица. Генные болезни по аутосомно-рецессивному типу наследования  
Фенилкетонурия (фенилтировиноградная олигофрения)



*Тип наследования* - аутосомно-рецессивный

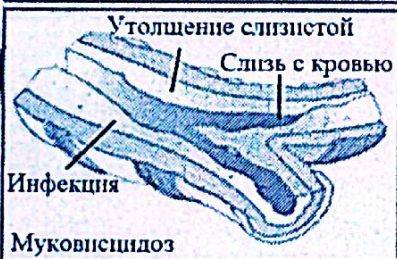
*Локализация гена* - хромосома 12

*Распространенность* - 1:10000

*Этиология, патогенез* - недостаточность печеночного фермента, фенилаланин-4-гидроксилазы, ведущий к нарушению гидроксилирования фенилаланина в тирозин. Нарушение формирования миелиновой оболочки вокруг аксонов в ЦНС. В основе фенилкетонурии лежит дефицит фенилаланин-4-гидроксилазы, фермента, контролирующего превращение фенилаланина в тирозин.

*Фенотипические признаки* - дети рождаются здоровыми, но в первые месяцы связи с поступлением фенилаланина с молоком матери, при отсутствии фермента возникает фенилаланинемия, появляется повышенная возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус, эпилептиформные припадки. От больного ребенка исходит своеобразный «мышиный запах». К полугодию выявляется задержка психомоторного развития. Течение болезни без лечения - умственная отсталость тяжелой степени. Профилактическое лечение - искусственное вскармливание, специальная диета. Фенилкетонурия - яркий пример наследственного заболевания с хорошим эффектом раннего профилактического лечения, когда ранняя диагностика заболевания и специфическая терапия (резкое ограничение употребления фенилаланина) с первого месяца жизни ребенка предотвращает развитие умственной отсталости, нарушение поведения и другие проявления болезни.

Таблица. Генные болезни по аутосомно-рецессивному типу наследования  
**Муковисцидоз**



**Тип наследования** - аутосомно-рецессивный

**Локализация гена** - хромосома 7 (7q31-32). В гене муковисцидоза обнаружено около 1 000 мутаций.

**Распространенность** - 1:2500

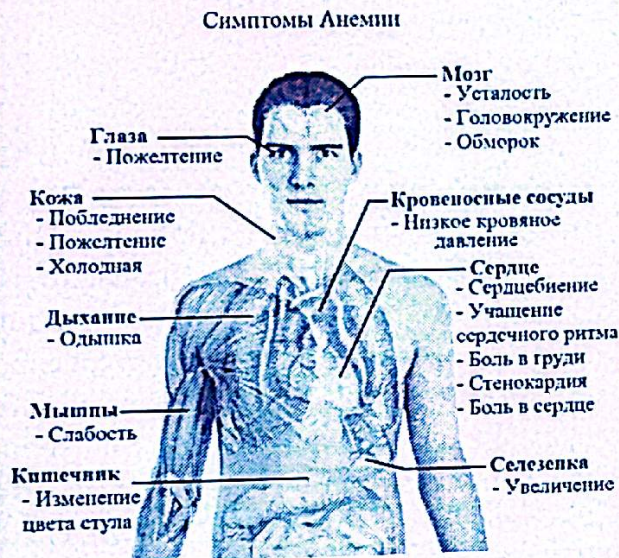
**Этиология, патогенез** - при отсутствии синтеза первичного продукта гена (трансмембранного регулятора), нарушается транспорт хлоридов в эпителиальных клетках. Это приводит к избыточному выведению хлоридов, следствием чего является гиперсекреция густой слизи в клетках экзокринной части поджелудочной железы, эпителии бронхов, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Ферменты поджелудочной-железы не поступают в просвет кишечника.

Гиперпродукции слизи в бронхиальном древе ведет к закупорке мелких бронхов и последующему присоединению инфекции. В потовой жидкости повышена концентрация ионов натрия и хлора, что и является основным диагностическим лабораторным тестом.

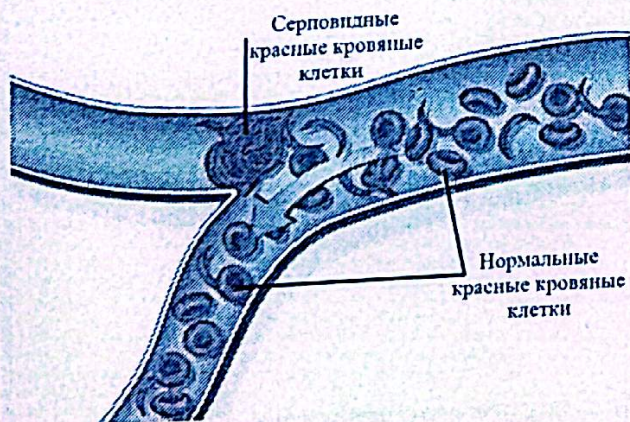
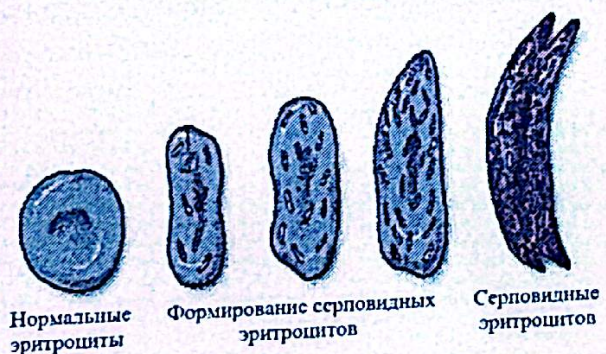
**Фенотипические признаки** - различают следующие клинические формы муковисцидоза: смешанная (легочно-кишечная - 65 - 75 %), преимущественно легочная (15 - 20 %), преимущественно кишечная - (5 - 10 %);

При рождении признаки полной кишечной непроходимости. Кишечная форма заболевания из-за недостаточности панкреотических ферментов ведет к снижению питания, к отставанию развития. Бронхиальная форма приводит к гнойно-обструктивным бронхитам, тяжелым пневмониям несколько раз в год. Прогноз жизни при всех формах муковисцидоза без специального лечения, неблагоприятный

**Таблица. Генные болезни по аутосомно-рецессивному типу наследования**  
**Серповидно-клеточная анемия**



**Формы эритроцитов**



*Тип наследования* - аутосомно-рецессивный

*Локализация гена* - 11p15.5

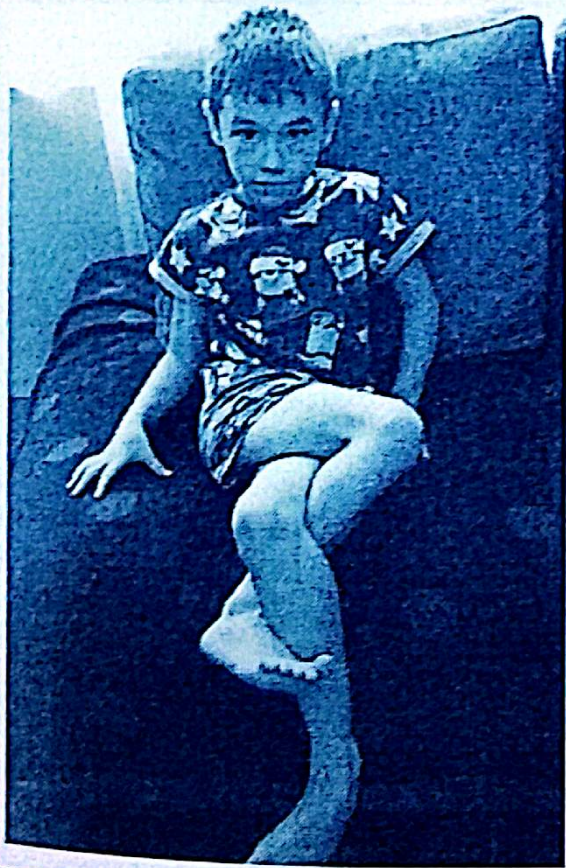
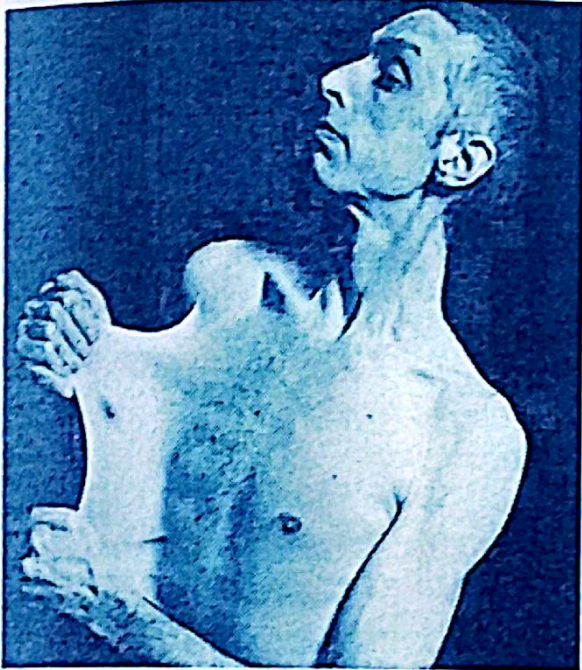
*Распространенность* - 1:625

*Этиология, патогенез* - наследственная гемоглобинопатия, это заболевание связанное с нарушением строения белка гемоглобина, при котором он приобретает особое кристаллическое строение - гемоглобин S вместо нормального гемоглобина A, под микроскопом эритроцит с гемоглобином S имеет характерную серпообразную форму.

*Фенотипические признаки* - кожные покровы приобретают желтый оттенок. Проявляется гипоксический синдром, развивается гепатоспленомегалия, происходит тромбоз внутренних органов увеличенная селезенка.

Потеря эластичности красных клеток крови занимает центральное место в патофизиологии серповидно-клеточной анемии. Нормальные красные кровяные клетки достаточно эластичны, это позволяет им изменять форму для того, чтобы пройти через капилляры. При серповидно-клеточной анемии, недостаток кислорода способствует образованию серповидно-клеточных эритроцитов, повторение таких процессов приводит к повреждению клеточной мембраны и снижению эластичности клеток.

Таблица. Генные болезни по аутосомно-рецессивному типу наследования  
*Синдром Элерса-Данло*



*Тип наследования* - аутосомно-рецессивный

*Локализация гена* - хромосомы 7 и 8

*Распространенность* - 1:100 000

*Этиология, патогенез* - проявляется заболевание врожденной гиперрастижимостью соединительной ткани в связи с нарушениями синтеза коллагена, обусловленными мутациями в разных генах коллагена.

Редкое наследственное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется патологической подвижностью в суставах, избыточной эластичностью кожи и хрупкостью тканей.

Мышечная гипотония, кифосколиоз, офтальмопатия, пролапс митрального клапана, аневризма аорты дивертикулы пищевода, вывих хрусталика, аномалии зубов.

*Фенотипические признаки* - гиперрастижимость соединительной ткани (нарушение синтеза коллагена); кожа тонкая как бумага; перегибание пальцевых суставов на 90°, а локтевого и коленного суставов на 10°; пороки внутренних органов. Клинически, биохимически, молекулярно-генетически идентифицировано 10 типов синдрома Элерса-Данло. Генетику синдрома Элерса-Данло нужно рассматривать отдельно для каждого из 10 типов.

Таблица. Генные болезни по аутосомно-рецессивному типу наследования  
*Болезнь Тея-Сакса*



*Тип наследования* - Аутосомно-рецессивный

*Локализация гена* - 15q, мутация в гене HEXA. Заболевание вызвано мутацией в гене HEXA. Вероятность рождения больного ребёнка возможна только в случае, когда оба родителя являются носителями мутантного гена, и составляет 25 %.

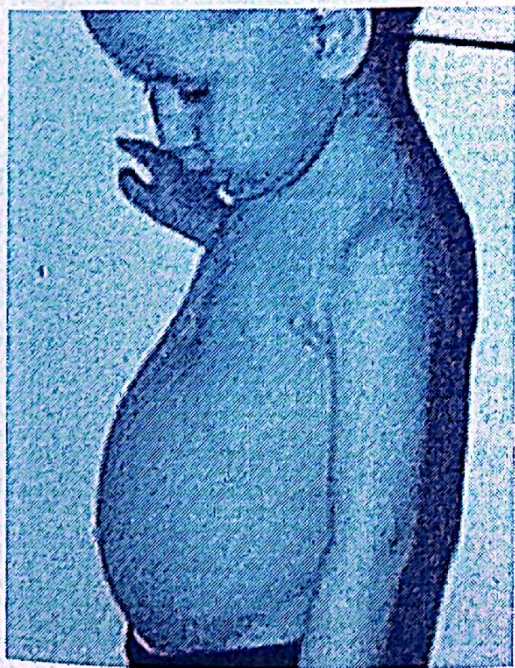
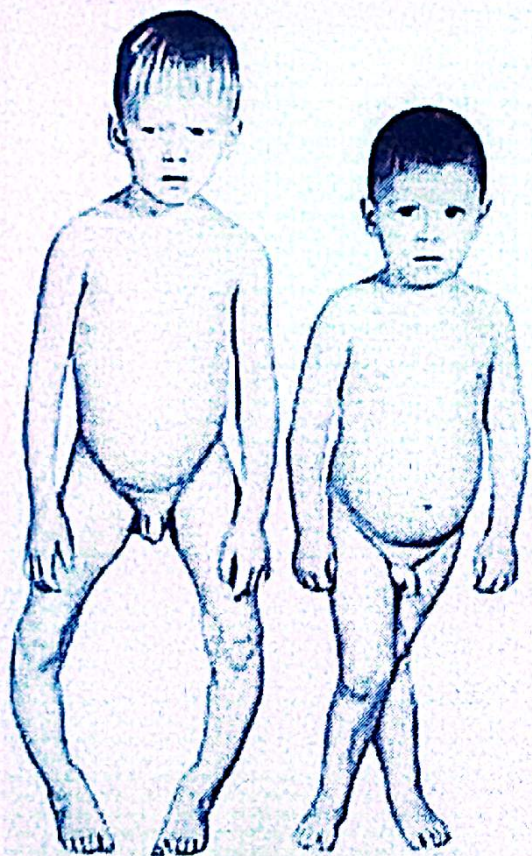
*Распространенность* - частота возникновения 1:3600 у евреев ашкенази, 1:2500 в среднем у др. народов 1:250000

*Этиология, патогенез* - клиническая картина развивается на фоне генетического дефекта, вызываемого мутацией гена HEXA, ответственного за синтез фермента гексоаминидазы А – химического катализатора-посредника, находящегося в лизосомах и принимающего участие в утилизации ганглиозидов в ЦНС. В случае отсутствия фермента, ганглиозиды накапливаются в нейронах мозга, нарушая их работу, а впоследствии и разрушая их. Фенотипические признаки - редкое наследственное заболевание, поражающее центральную нервную систему (спинной и головной мозг, а также менингеальные оболочки). Относится к группе лизосомных болезней накопления.

Новорожденные в первые месяцы жизни развиваются нормально. Однако, в возрасте около полугода возникает регресс в психическом и физическом развитии. Ребенок теряет зрение, слух, способность глотать. Появляются судороги. Мышцы атрофируются, наступает паралич. Летальный исход наступает в возрасте до 4 лет.

Болезнь Тея-Сакса впервые была отмечена в еврейских семьях (1:2500).

Таблица. Генные болезни по X-сцепленному доминантному типу наследования  
*Рахит гипофосфатемический (витамина D-резистентный рахит)*



*Тип наследования* - X- сцепленный доминантный

*Локализация* - Хромосома 22.1

*Распространенность* - 1:20000-1:25000

*Этиология, патогенез* - за счет поломки генов нарушается реабсорбция фосфора (т.е. обратное всасывание фосфора из первичной мочи в кровь) в проксимальных почечных канальцах, что приводит к потере фосфора из организма. Недостаток фосфора является причиной нарушения минерализации костей скелета и зубов, что приводит к развитию рахита.

*Фенотипические признаки* - это самая частая форма витамин-D-резистентного рахита. Его проявления - гипофосфатемия с избыточной экскрецией фосфатов с мочой, рахит и низкорослость.

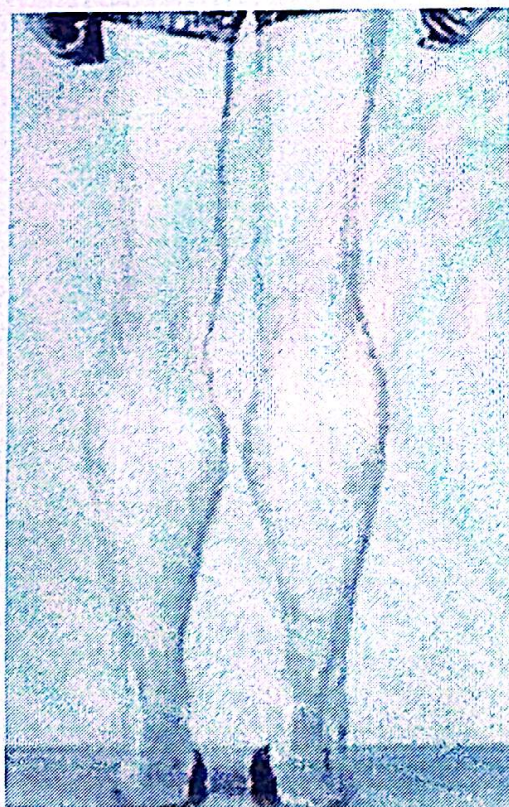
Гипофосфатемия развивается вскоре после рождения; когда ребенок начинает ходить, появляется искривление ног. Характерны задержка роста за счет непропорционально коротких ног, позднее прорезывание зубов и деформация черепа. У девочек заболевание протекает легче.

**Таблица. Генные болезни по X-сцепленному рецессивному типу наследования**

**Миодистрофия Дюшен-Беккера**



**Вставание с пола «лесенкой»**



**Прогрессирующая миодистрофия икроножных мышц. Псевдагипертрофия**

*Тип наследования - X-сцепленный рецессивный*

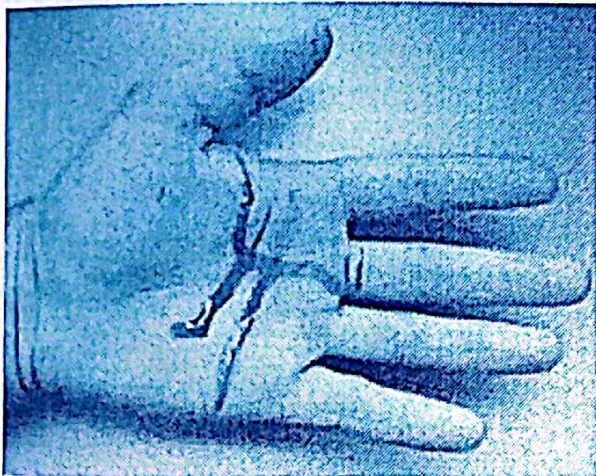
*Локализация гена - X хромосома Хр21.2 –р21.1*

*Распространенность - 1:3000*

*Этиология, патогенез - при мутации в гене дистрофина появляется мутантный, ненормальный белок, который не поддерживает целостность мембраны сарколеммы и приводит к гибели миофибрилл. Мышечные дистрофии характеризуются прогрессирующими дегенеративными изменениями в поперечной-полосатой мускулатуре.*

*Фенотипические признаки – Миодистрофия Дюшен встречается у мальчиков. Первые симптомы появляются в возрасте до 2 лет: дети позднее начинают ходить, не умеют бегать и прыгать, к 3 годам – изменения походки «утиная» походка, псевдогипертрофия икроножных мышц. Процесс артрофии мышц постепенно приобретает восходящее направление: мышцы бедра – тазовый пояс – плечевой пояс – руки. У детей развиваются поясничный лордоз, больные с трудом распрямляются, оперяясь на колени. Атрофический процесс развивается и в сердце (кардиомиопатия). Острая сердечная недостаточность – причина летальных исходов. Замедленное умственное развитие примерно у 30% пациентов, повышена креатинфосфокиназа в сыворотке крови.*

Таблица. Генные болезни по  
X-сцепленному рецессивному типу  
наследования  
**Гемофилия**



Царевич Алексей, сын Николая II, последнего Императора Всероссийского, страдал этим наследственным заболеванием.

**Тип наследования** - X-сцепленный рецессивный

**Локализация гена** - гемофилия появляется из-за изменения одного гена в хромосоме X.

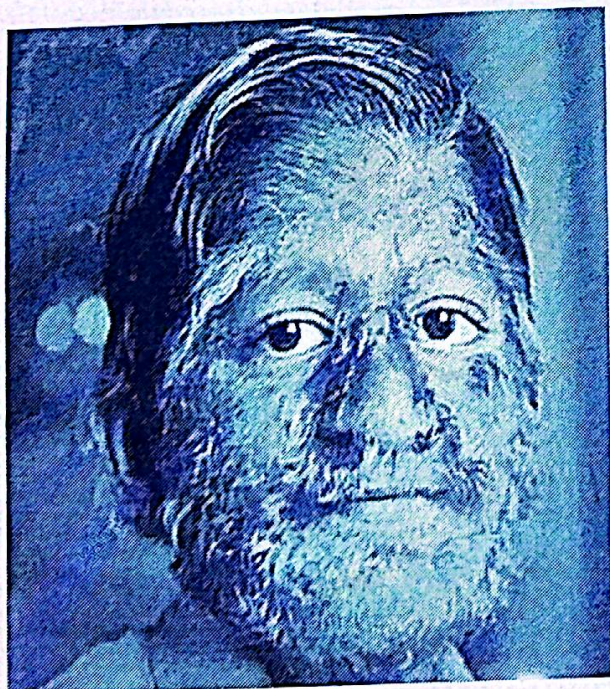
**Распространенность** - 1:2500

**Этиология, патогенез** - редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением коагуляции крови из-за дефицита антигемофильного глобулина. Под- и внутри кожные кровотечения; кровоизлияния в крупные суставы, подкожные и межмышечные гематомы, гематурия, сильное кровотечение при травмах.

**Фенотипические признаки** - ведущими симптомами гемофилии являются повышенная кровоточивость с первых месяцев жизни; подкожные, межмышечные, субфасциальные, забрюшинные гематомы, обусловленные ушибами, порезами, различными хирургическими вмешательствами; гематурия; обильные посттравматические кровотечения; гемартрозы крупных суставов, с вторичными воспалительными изменениями, которые приводят к формированию контрактур и анкилозов.

Обычно болезнью страдают мужчины, женщины же обычно выступают как носительницы гемофилии и могут родить больных сыновей или дочерей-носительниц. Наиболее распространённое заблуждение о гемофилии – это то, что большой гемофилией может истечь кровь от малейшей царапины, что неверно. Проблему составляют крупные ранения и хирургические операции, удаление зубов, а также спонтанные внутренние кровоизлияния в мышцы и суставы, обусловленные, по-видимому, уязвимостью стенок сосудов у больных гемофилией.

Таблица. Генные болезни по  
Y-сцепленному (голандрическому)  
типу наследования  
*Гипертрихоз ушной раковины*



*Тип наследования* - Y-сцепленный (голандрический)

*Локализация гена* - из-за небольшого количества генов на Y-хромосоме число Y-сцепленных болезней невелико.

*Распространенность* - вероятность рождения больного мальчика у больного отца равна 100 %.

*Этиология, патогенез* - в настоящее время в Y-хромосоме выявлена локализация около 20 генов, в том числе генов, детерминирующих развитие семенников, отвечающих за сперматогенез, контролирующих интенсивность роста, определяющих оволосение ушной раковины, средних фаланг кистей, и некоторые другие признаки.

*Фенотипические признаки* - в результате мутации эпителиальных клеток, меняется их структура и приобретают свойства эпидермы.

Гипертрихоз ушной раковины - это аномальный рост волос.

1. Больные встречаются в каждом поколении.

2. Болеют только мужчины.

Длительное время полагали, что Y-хромосома содержит только гетерохроматизированные, т.е. генетически неактивные, участки. Вместе с тем исследования по клинической цитогенетике показали, что, если в кариотипе содержится хотя бы одна Y-хромосома, организм развивается по мужскому типу даже в случаях XXXXY-кариотипа. Это свидетельствует о наличии в Y-хромосоме генетических факторов, определяющих мужской пол.

## 4.2 Хромосомные болезни

**Хромосомные болезни** – наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом. К хромосомным относятся болезни, обусловленные геномными мутациями или структурными изменениями отдельных хромосом. Хромосомные болезни возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей. Из поколения в поколение передаются не более 3-5 % из них.

Хромосомные болезни делятся на две группы: аномалии числа хромосом (анеуплоидии) и нарушения структуры хромосом (болезни делеций, дупликации, инверсии, транслокации, кольцевых хромосом, изохромосомии).

В настоящее время у человека известно более 700 заболеваний, вызванных изменением числа или структуры хромосом. Около 25 % приходится на аутомсомные трисомии, 46% - на патологию половых хромосом. Структурные перестройки составляют 10%. Среди хромосомных перестроек наиболее часто встречаются транслокации и делеции.

Хромосомные аномалии имеют широкий спектр клинических проявлений. Они могут быть причиной врожденных пороков развития, по-

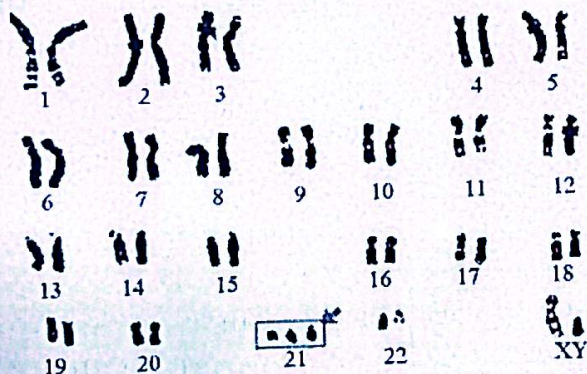
вторных самопроизвольных абортов, случаев мертворождения, неонатальной смертности и бесплодия.

Главными эффектами хромосомных аномалий являются летальность и врожденные пороки развития. Патологическая роль хромосомных аномалий начинает проявляться уже со стадии зиготы. Их летальный эффект является одним из главных факторов внутриутробной гибели. Суммарный вклад хромосомных аномалий во внутриутробную гибель (после имплантации) у человека составляет 45 %. У двух-четырехнедельных абортусов хромосомные аномалии обнаруживаются в 60-70 %. В первом триместре беременности хромосомные аномалии встречаются у 50 % абортусов, во втором триместре такие аномалии находят в 25-30 % случаев, а у плодов, погибших после 20-й недели внутриутробного развития, - в 7 % случаев.

Частота хромосомных болезней среди новорожденных составляет 5 : 1000 – 7 : 1000; среди новорожденных и детей, умерших в возрасте до года, - 22 : 1000.

Окончательный диагноз хромосомной патологии возможен только после проведения цитогенетического анализа (кариотипирования).

**Таблица. Болезни нарушения количества хромосом. Трисомия Синдром Дауна**



**Кариотип** (47, XY, 21+)  
**Распространенность** – частота 1:700  
**Этиология, патогенез** – примерно в 95 % случаев возникает ненаследственный вариант болезни – простая полная трисомия 21 хромосомы, обусловленная нерасхождением хромосом во время мейоза при образовании гамет (яйцеклеток и сперматозоидов) в результате чего ребенок получает от матери (в 90 % случаев) или от отца (в 10 % случаев) лишнюю 21-ую хромосому. Соотношение мальчиков и девочек 1:1.  
**Фенотипические признаки** – монголоидный разрез глаз, брахецефалия, эпикант, деформированные ушные раковины. Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы (дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки, аномалия крупных сосудов), пороки органов пищеварения (атрезия или стеноз двенадцатиперстной кишки, пищевода, прямой кишки), недостаточность репродуктивных систем. Для всех больных характерна умственная отсталость, прогноз жизни определяется наличием пороков развития. При синдроме Дауна и то и другое задерживается. Рост взрослых больных на 20 см ниже среднего. Задержка в умственном развитии достигает имбецильности, если не применяются специальные методы обучения. Дети с синдромом Дауна ласковые, внимательные, послушные, терпеливые при обучении.

**Таблица. Болезни нарушения количества хромосом. Трисомии**  
**Синдром Патау (синдром 13-трисомии)**



**Микроцефалия**



отсутствие бровей  
 расщепление  
 губы и (или) неба

деформированные  
 ушные раковины

полидактилия  
 (лишние пальцы)

аномальные  
 гениталии

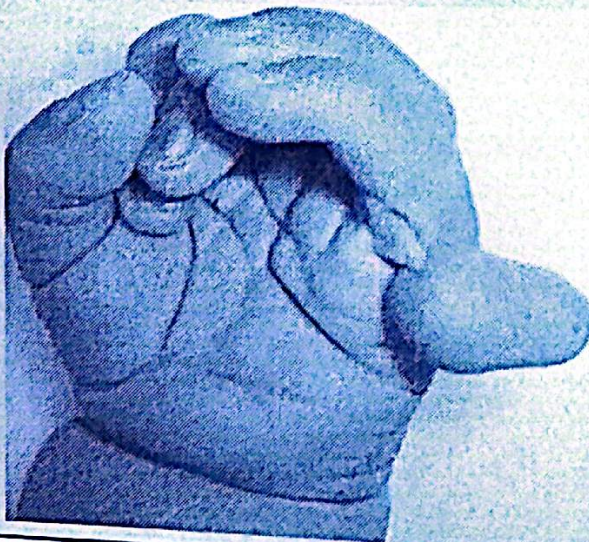
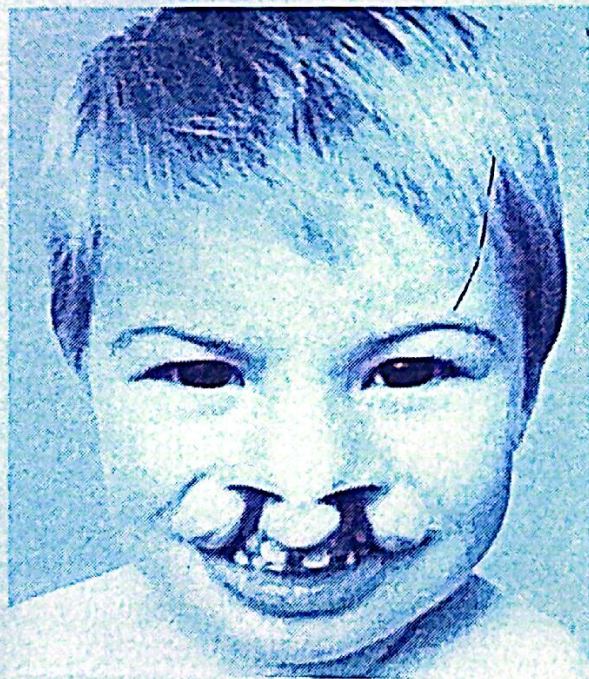
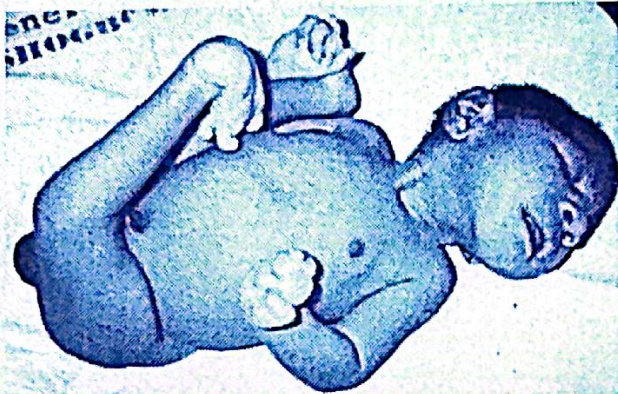
**Кариотип** – 47 (13+)

**Распространенность** – частота 1:6000

Этиология, патогенез- основой для развития синдрома Патау служит присутствие в кариотипе дополнительной копии 13-ой хромосомы. В большинстве случаев (75-80 %) имеет место простая полная трисомия, связанная с нерасхождением 13-ой хромосомы в мейозе у одного из родителей (чаще у матери). Генетический сбой может произойти во время формирования или уже на этапе образования зиготы.

**Фенотипические признаки** – при синдроме Патау наблюдается тяжелые врожденные пороки. Дети с синдромом Патау рождаются с массой тела ниже нормы. У них выявляются умеренная микроцефалия, нарушение развития различных отделов ЦНС, низкий скошенный лоб, суженные глазные щели, расстояние между которыми уменьшено, деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и неба, полидактилия, флексорное положение кистей, короткая шея. У 80 % новорожденных встречаются пороки развития сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, транспозиции сосудов и др. Наблюдаются фиброкистозные изменения поджелудочной железы, добавочные селезенки, эмбриональная пупочная грыжа. Почки увеличены, имеют повышенную дольчатость и кисты в корковом слое, выявляются пороки развития половых органов. Характерна задержка умственного развития. В связи с тяжелыми врожденными пороками развития большинство детей умирают (95 % умирают до 1 года).

Таблица. Болезни нарушения количества хромосом. Трисомии  
Синдром Эдвардса (синдром 18-трисомии)



Каротиоп – 47, XX,18

Распространенность - 1:5000 – 1:7000

Больные девочки рождаются в 3 раза чаще.

**Этиология, патогенез** - развитие синдрома Эдвардса объясняется хромосомными нарушениями, происходящими на стадии гаметогенеза (овогенеза или сперматогенеза) либо дробления зиготы и приводящими к увеличению числа хромосом 18-й пары.

**Фенотипические признаки** - Множественные врожденные пороки развитие лицевой части черепа, сердца, костной системы, половых органов. В первую очередь обращает на себя внимание долихоцефалическая форма черепа с преобладанием продольного размера над поперечным, низкий лоб, выступающий затылок, маленький рот, микрофтальмия. У детей с синдромом Эдвардса часто встречаются расщелины верхней губы и нёба, эпикант, птоз, экзофтальм, косоглазие, короткая шея с избыточной кожной складкой. Типичные деформации ушных раковин включают маленькие мочки, отсутствие козелков, узкие слуховые проходы, низкое расположение ушей.

Внешний облик детей дополняется характерными для синдрома Эдвардса деформациями скелета - скрещенными пальцами кистей, укороченной грудной, аномалиями ребер, врожденным вывихом бедра, косолапостью, «стопой-качалкой», синдактилией стоп и пр. У многих детей имеются гемангиомы и папилломы кожи. Дети с синдромом Эдвардса умирают в раннем возрасте (90 % 1 года).

Таблица. Болезни с изменением структуры хромосом  
Синдром кошачьего крика (5p-)



*Кариотип* - 46, XX 5p-

*Распространенность* - частота 1:45000

*Этиология, патогенез* - цитогенетические варианты варьируют от частичной до полной делеции короткого плеча хромосомы 5. Для развития основных признаков синдрома большое значение имеет сегмент - 5p15. Кроме простой делеции отмечены кольцевые хромосомы 5, мозаичной формы, а также транслокации между коротким плечом хромосомы 5 (с потерей критического сегмента) и другой аутосомой.

*Фенотипические признаки* - необычный плач детей, напоминающий мяуканье или крик кошки. Это связано с патологией гортани или голосовых связок. Дети с синдромом кошачьего крика прогрессируют в своём умственном развитии, но сильно отстают от сверстников.

- Низкая масса тела при рождении
- Умственная отсталость
- Затруднения при глотании
- Плач похожий на крик кошки
- Ларингомалиция
- Микроцефалия
- Косоглазие
- Уродливые уши
- Встречаются врожденные пороки сердца и некоторых других внутренних органов, изменения костно-мышечной системы, мышечная гипотония
- Продолжительность жизни больных зависит от тяжести врожденных пороков внутренних органов. Большинство больных умирают в первые годы, около 10% больных достигают 10-летнего возраста.

Таблица. Болезни нарушения количества половых хромосом  
Моносомии  
Синдром Шерешевского-Тернера



Кариотип - (45, X0)

Распространенность - частота 1:2000-1:5000.

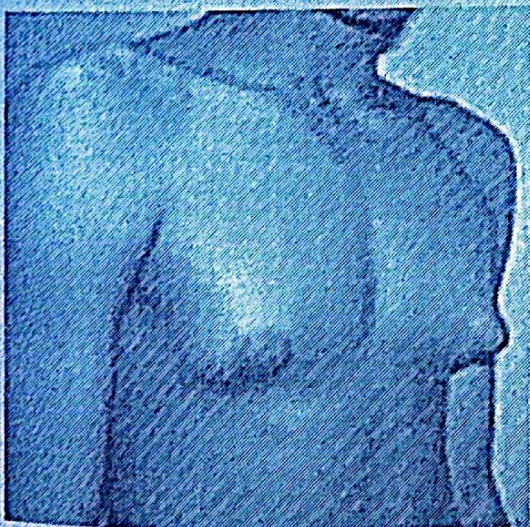
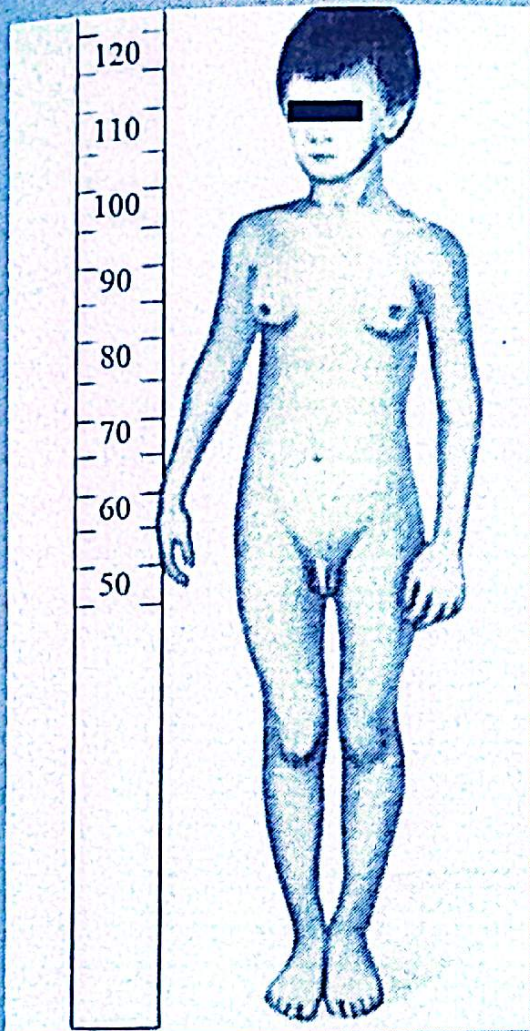
Этиология, патогенез - у эмбриона первичные половые клетки закладываются почти в нормальном количестве, но во второй половине беременности происходит их быстрая инволюция (обратное развитие), и к моменту рождения ребёнка количество фолликулов в яичнике по сравнению с нормой резко уменьшено или они полностью отсутствуют. Это приводит к выраженной недостаточности женских половых гормонов, половому недоразвитию, у большинства больных - к первичной аменорее (отсутствию менструаций) и бесплодию. Возникшие хромосомные нарушения являются причиной возникновения пороков развития.

Фенотипические признаки - синдром проявляется в трех направлениях:

- 1) гипогонадизм, недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков;
- 2) врожденные пороки развития;
- 3) низкий рост.

Со стороны половой системы отмечается отсутствие гонад, гипоплазия матки и маточных труб, первичная аменорея, скудное оволосение лобка и подмышечных впадин, недоразвитие молочных желез. Короткая с кожными складками шея, лимфатический отек кистей и стоп, отставания в росте (135 см), интеллект сохранен. Низкий рост, пороки сердца, пороки развития почек, высокое небо, крыловидные складки на шее.

Таблица. Болезни нарушения количества хромосом. Полисомии (по половым хромосомам)  
Синдром Клайнфельтера (47, XXУ)



*Кариотип* – 47, XX

*Распространенность* - 1:500 – 1:700

*Этиология, патогенез* - патология, которая характеризуется наличием у мальчиков лишней X хромосомы (минимум одной), в результате чего нарушается их половое созревание. Значительно реже встречаются мозаичные формы  $46XУ/47XXУ$ . В большинстве случаев (около 67%) синдром Клайнфельтера возникает по причине нерасхождения X-хромосомы в период первого или второго мейотического деления или нарушение митотического расхождения хромосом в период развития зиготы (мозаичные варианты).

*Фенотипические признаки* - высокий рост, астеничное хрупкое телосложение, гипоплазия яичек, импотенция и бесплодие, набухание молочных желез, широкий таз, поперечная ладонная складка, у взрослых наблюдается ожирение и склонность к алкоголизму, незначительное снижение умственного развития.

Маленькие наружные половые органы, гинекомастия, сниженный уровень тестостерона, повышенный уровень гонадотропина, плохой рост волос на лице. Больные бесплодны.

### 4.3 Мультифакториальные (болезни с наследственной предрасположенностью)

Мультифакториальные болезни – это результат взаимодействия наследственных факторов (моно- или полигенных) с факторами среды. Эти болезни имеют различия в проявлении и тяжести течения в зависимости от пола и возраста.

Многие из фенотипических признаков человека контролируются большим количеством генов. Каждый из этих генов действует независимо от других. Определённый вклад в нормальное распределение генов вносят внешне средовые факторы. В большинстве случаев изменчивость фенотипических признаков в популяции отражает совместное действие совокупности генов и факторов внешней среды. Давно известно о существовании «семейной» предрасположенности ко многим распространённым заболеваниям, таким как атеросклероз, ИБС, сахарный диабет, злокачественные опухоли, бронхиальная астма, язвенная болезнь, артериальная гипертензия и др., однако их генетический компонент не наследуется в соответствии с законами Менделя. Эти заболевания развиваются как результат взаимодействия ряда генов с многочисленными средовыми факторами. Такой тип наследования носит название мультифакториального.

В мультифакториальных генетических заболеваниях всегда присутствует полигенный компонент, состоящий из последовательности генов,

кумулятивно взаимодействующих друг с другом. Индивид, унаследовавший соответствующую комбинацию этих генов, переходит «порог риска», и с этого момента уже компонент окружающей среды определяет, возникнет ли заболевание у данного лица и насколько оно будет выраженным.

Вариабельность наследственной предрасположенности к заболеваниям обусловлена феноменом генетического полиморфизма. Полиморфными называются гены, которые представлены в популяции несколькими разновидностями – аллелями. Различия между аллелями одного и того же гена, как правило, заключаются в незначительных вариациях его генетического кода, причём последние могут как не отражаться, так и отражаться на фенотипическом уровне (вплоть до клинических проявлений). При неблагоприятном сочетании определённых аллелей может возрасти риск развития различных заболеваний. Данные ассоциации могут носить как прямой характер, если аллельный полиморфизм затрагивает функцию гена, так и иметь «маркёрную» природу, то есть проявляться в результате сцепления какого-либо аллеля с неблагоприятным вариантом истинного «гена заболевания».

Полиморфизм нуклеотидных последовательностей обнаружен во всех структурных элементах гено-

ма: экзонах, интронах, регуляторных участках и т.д. Вариации, затрагивающие непосредственно кодирующие фрагменты гена (экзоны) и отражающиеся на аминокислотной последовательности их продуктов, наблюдаются относительно редко. Большинство случаев полиморфизма выражаются либо в заменах одного нуклеотида, либо в вариации количества повторяющихся фрагментов.

Полигенная природа болезней с наследственной предрасположенностью подтверждается с помощью

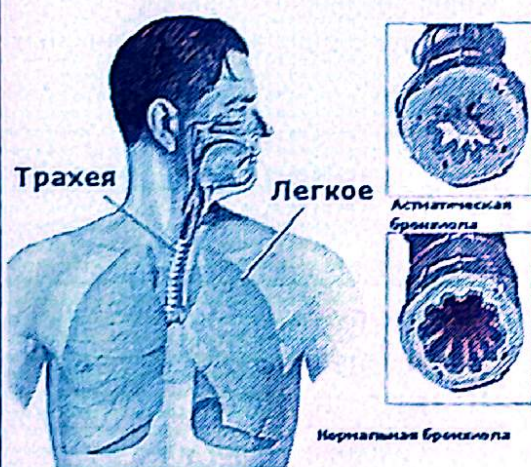
генеалогического, близнецового и популяционно-статистического методов. Достаточно объективен и чувствителен близнецовый метод. С помощью близнецового метода показана наследственная предрасположенность к некоторым инфекционным заболеваниям (туберкулез, полиомиелит) и многим распространенным болезням (ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит, сахарный диабет, язвенная болезнь, шизофрения и др.).

#### Примеры болезней с наследственной предрасположенностью

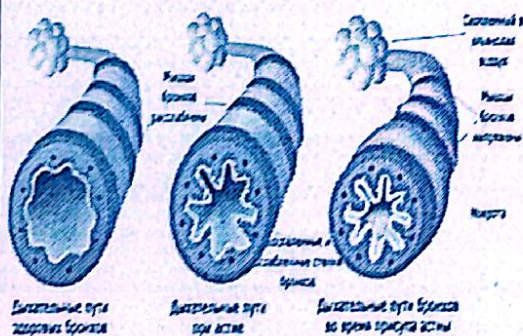
Группы и позологические формы	Распространенность на 1000 человек (в соответствующей возрастной группе)
<b>Врожденные пороки развития:</b>	
расщелина губы и неба	1-2
спинномозговая грыжа	1
стеноз привратника	0.5-3
анэнцефалия и черепно-мозговая грыжа	1
вывих бедра	2-5
гидроцефалия	0,5
гипоспалия	3
косолапость	5
<b>Психические и нервные болезни:</b>	
шизофрения	10-20
эпилепсия	8-10
маниакально-депрессивный психоз	2-5
рассеянный склероз	0,02-0.7
<b>Соматические болезни среднего возраста:</b>	
псориаз	10-20
бронхиальная астма	2-5

язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	20-50
ишемическая болезнь сердца	50-100
гипертоническая болезнь	100-200
диабет	10-20

Таблица. Мультифакториальные заболевания  
**Бронхиальная астма**



**Бронхиальная астма**



**Локализация** – участвуют более 30 генов, на 4, 5, 6, 7, 11, 13, 14 хромосомах. Классической моделью полигенно наследуемых болезней является бронхиальная астма.

**Распространенность** – 0,2-18 % во всем мире. Семейная отягощенность аллергическими заболеваниями выявляется у 50-86% детей, страдающих бронхиальной астмой. У монозиготных близнецов риск развития бронхиальной астмы во много раз превышает таковой у дизиготных близнецов.

**Этиология, патогенез** – а) генетические факторы (предрасполагающие гены); б) внешние факторы (аллергены, инфекция, курение, питание и др.). В основе бронхиальной астмы, как известно, лежат иммунные механизмы. У большинства лиц, страдающих бронхиальной астмой, обнаруживаются специфические антитела к различным аллергенам. Это заболевание, в основе которого лежит аллергическое воспаление дыхательных путей, приводящее к развитию острого спазма бронхов и усилению секреции слизи. Эти изменения вызывают нарушение непроницаемости бронхов – бронхиальную обструкцию.

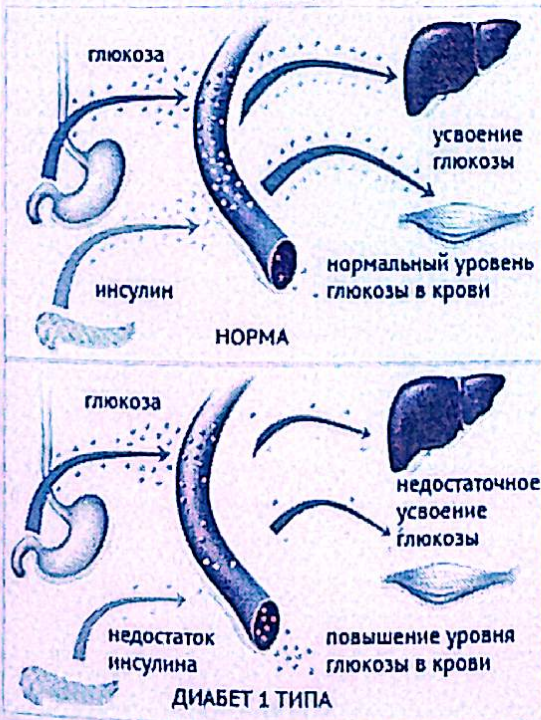
**Фенотипические признаки** – признаками бронхиальной астмы являются:

- кашель – может быть частым, мучительным и постоянным;
- экспираторная (с преимущественным затруднением выдоха) одышка – свистящие хрипы;
- удушье.

**Таблица. Мультифакториальные заболевания**  
**Сахарный диабет**



**Развитие диабета 1 типа**



**Локализация** – дефектами ряда генов, расположенных в 6-й хромосоме.

**Распространенность** – 4 % населения планеты

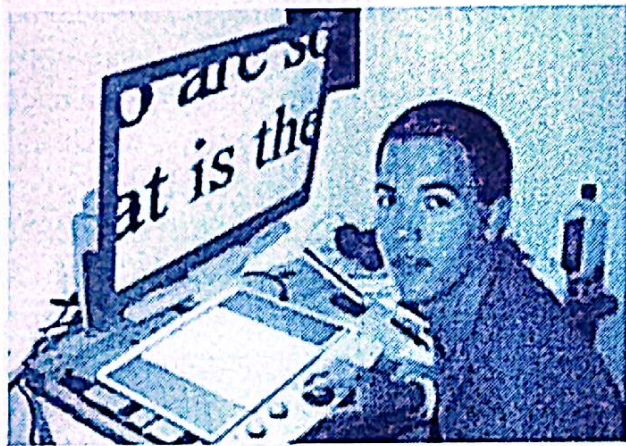
**Этиология, патогенез** – мутация гена, отвечающего за выработку инсулина, массовая гибель эндокринных клеток поджелудочной железы может иметь место в случае вирусных инфекций, онкологических заболеваний, панкреатита, токсических поражений поджелудочной железы, стрессовых состояний, различных аутоиммунных заболеваний, при которых клетки иммунной системы вырабатывают антитела против  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, разрушая их. Сахарный диабет – аутоиммунное заболевание эндокринной системы, основным диагностическим признаком которого является хроническая гипергликемия – повышенный уровень сахара в крови, полиурия, сильное общее утомление организма; боли в животе; при длительном проявлении болезни и отсутствии диагностики заболевания начинается отравление организма продуктами распада жиров – часто проявляется в виде запаха ацетона от кожи, изо рта.

**Фенотипические признаки** - симптомы диабета 1 типа: сильная жажда; человек пьет до 3-5 литров жидкости в сутки; запах ацетона в выдыхаемом воздухе; у больного повышенный аппетит, он много ест, но при этом все равно резко худеет; частое и обильное мочеиспускание (это называется полиурия), особенно по ночам; раны плохо заживают; кожа чешется, часто бывают грибки или фурункулы.

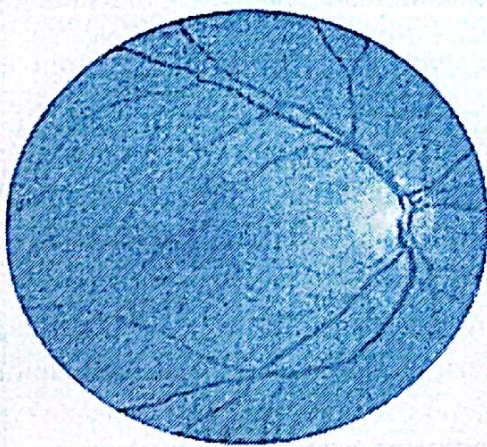
В отличие от моногенных болезней для мультифакториальных заболеваний характерно наследование предрасположенности, зависящей от значительного числа генов с суммарным эффектом и от факторов внешней среды.

#### 4.4 Болезни с нетрадиционным (неклассическим) типом наследования

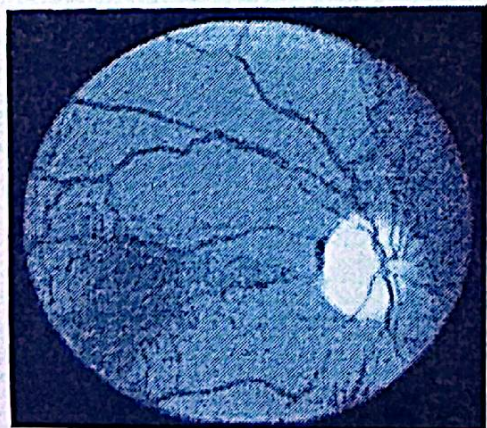
Таблица. Болезни с нетрадиционным (неклассическим) типом наследования. Митохондриальные болезни  
*Атрофия зрительного нерва Лебера*



Зрительный нерв в норме



Атрофия зрительного нерва



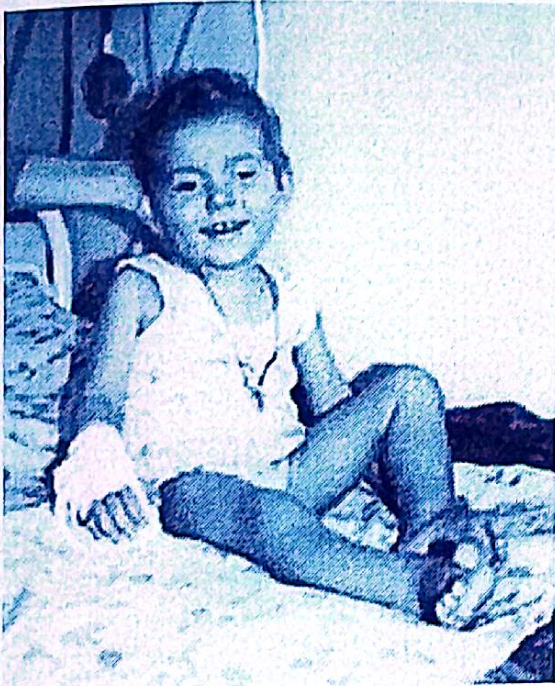
*Тип наследования* – митохондриальный  
*Локализация* – гены митохондрий  
*Распространенность* - В Европе составляет от 1: 30000 до 1: 50000.

*Этиология, патогенез* - атрофия зрительного нерва Лебера является наследственной (передается от матери к потомству) митохондриальной дегенерацией ганглионарных клеток сетчатки и их аксонов, что приводит к острой или почти острой потере центрального зрения. Это влияет преимущественно на молодых мужчин. В основе заболевания лежит точечная мутация мтДНК.

*Фенотипические признаки.* Манифестация заболевания происходит в возрасте от 6 до 62 лет с максимумом в 11-30 лет. Развитие носит острый или подострый характер. Наследственная оптическая нейропатия LHON Лебера или атрофия зрительного нерва Лебера, острое начало потери зрения, сначала в одном глазу, а затем через промежуток времени от нескольких недель до нескольких месяцев – в другом. Этот процесс носит прогрессирующий характер, однако полная слепота развивается редко. После периода резкого снижения остроты зрения могут наступить ремиссия и даже улучшение. У части больных одновременно могут отмечаться боли в глазных яблоках при их движении. Снижение зрения часто сочетается с неврологической симптоматикой.

Таблица. Болезни с нетрадиционным (неклассическим) типом наследования. Митохондриальные болезни

*Синдром MELAS*



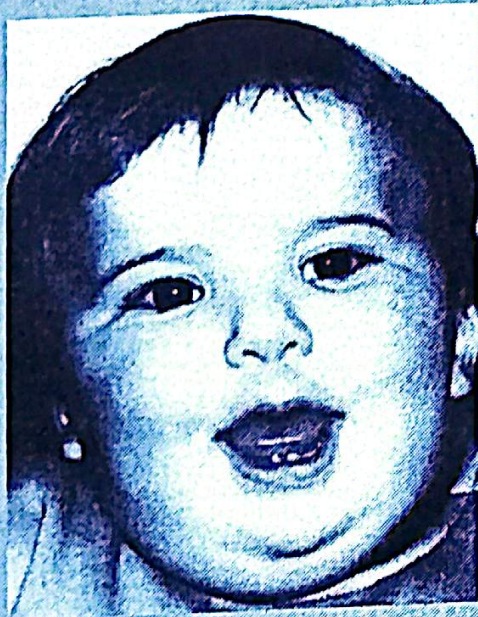
*Тип наследования* - митохондриальный  
*Локализация* - гены митохондрий  
*Распространенность* - точная частота заболевания неизвестно.

*Этиология, патогенез* - мутации мтДНК, контролирующих дыхательную цепь митохондрий, сопровождаются нарушением процессов окислительного фосфорилирования - важнейшего источника энергии для метаболических процессов в клетке. Точковые мутации мтДНК, затрагивающие функцию тРНК, поражают синтез практически всех белков, кодируемых мтДНК, приводя к их сочетанной недостаточности. Синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные состояния) характеризуется прогрессирующей митохондриальной энцефаломиопатией; пароксизмальными состояниями, напоминающими инсульты; лактат-ацидозом.

*Фенотипические признаки* - заболевание начинается в возрасте 5-35 лет либо инсультоподобными состояниями (кортикальный или субкортикальный инфаркт), либо злокачественной мигренью. Основными неврологическими симптомами являются: различные эпилептические приступы, мозжечковые расстройства, миоклонус-эпилепсия, корковая агнозия, мигренеподобными головными болями и подкорковыми нарушениями (мышечная дистония, различные виды гиперкинезов).

**Таблица. Болезни с нетрадиционным (неклассическим) типом наследования.**

**Болезни геномного импринтинга**  
однородительская дисомия  
отсутствует отцовская хромосома -  
активна материнская  
**Синдром Прадера-Вилли**



**Тип наследования** - геномный импринтинг.

**Локализация** - 15-ая хромосома.

**Распространенность** - частота встречаемости - 1 : 12 000-15 000 живорождённых младенцев. Большинство случаев является спорадическими, для редких описанных семейных случаев характерно.

**Этиология, патогенез** - редкое наследственное заболевание, причиной которого является отсутствие отцовской копии участка хромосомы 15q11-13. В этом участке хромосомы 15 находятся гены, в регуляции которых задействован геномный импринтинг. На возникновение однородительской дисомии оказывает влияние возраст матери (влияет на зачатия с трисомией или моносомией 15 хромосомы). Такие случаи объясняются материнским нерасхождением, при котором гомологичные хромосомы пары не расходятся, а направляются к одному полюсу клетки. После оплодотворения такой гаметы образуется зигота, содержащая нечетное число хромосом. Лишняя хромосома до начала развития эмбриона во многих случаях подвергается удалению.

**Фенотипические признаки** - если отцовская отсутствует, активна материнская - синдром Прадера-Вилли.

Череп сдавленной с боков лобной частью, миндалевидный разрез глаз, опущенные углы рта, маленькие стопы и кисти, отставание умственного развития, поведенческие нарушения, задержка физического развития, низкорослость, гипотония, гипогонадизм.

Таблица. Болезни с нетрадиционным (неклассическим) типом наследования. Болезни геномного импринтинга однородительская дисомия отсутствует материнская хромосома - активна отцовская  
*Синдром Ангельмана*



*Тип наследования* – геномный импринтинг

*Локализация* – делеция и инактивация генов на 15 хромосоме. В области q11-q13 15-й хромосомы. Кариотип 46 XX или XY, 15q-.

*Распространенность* – 1:10 000

*Этиология, патогенез* – синдром Ангельмана является классическим примером геномного импринтинга. Причинами возникновения заболевания могут быть одноотцовская дисомия, транслокация или мутация одного гена в этой области.

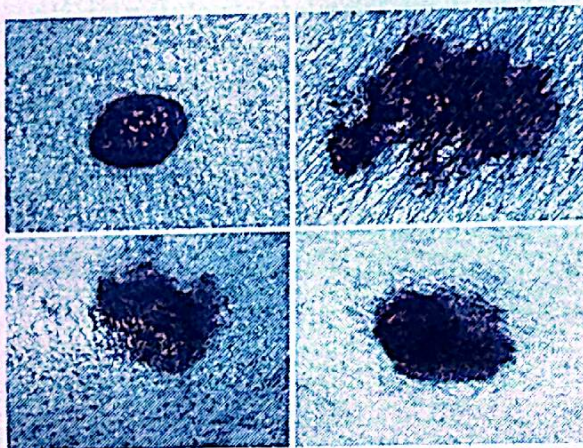
*Фенотипические признаки* - в 75 % проблемы с питанием, особенно с грудным вскармливанием, такие младенцы плохо набирают вес;

- дефицит внимания и гиперактивность;
- эпилепсия (80 % случаев), нарушения выявляются также при электроэнцефалографии;
- частый смех без повода;
- ходьба на негнущихся ногах – из-за этой особенности детей с этим синдромом иногда сравнивали с марионетками;

Тяжелая задержка умственного и моторного развития, атаксия, гипотония, приступы неконтролируемого смеха, хлопанье в ладоши, микробрахцефалия с уплощенным затылком, большая нижняя челюсть, приоткрытый рот с выступающим языком, макростомия, редко растущие зубы, гипопигментации.

### 4.5 Генетические болезни соматических клеток

#### Генетические болезни соматических клеток



Генетические болезни соматических клеток выделены в отдельную группу наследственной патологии недавно. Поводом к этому послужило обнаружение при злокачественных новообразованиях специфических хромосомных перестроек в клетках, вызывающих активацию онкогенов (ретинобластома, опухоль Вильмса). Эти изменения в генетическом материале клеток являются этиопатогенетическими для злокачественного роста и поэтому могут быть отнесены к категории генетической патологии. Уже имеются первые доказательства того, что спорадические случаи врождённых пороков развития являются результатом мутаций в соматических клетках в критическом периоде эмбриогенеза. Следовательно, такие случаи можно рассматривать как генетическую болезнь соматических клеток. Весьма вероятно, что аутоиммунные процессы и старение могут быть отнесены к этой же категории генетической патологии.

## Раздел 5. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

---

Изучение генетики человека обладает целым рядом особенностей, не позволяющих применять гибридологический метод генетического анализа. Во-первых, нельзя проводить какие-либо генетические эксперименты на людях. Во-вторых, низкая плодовитость. В-третьих, длительная смена поколений. В-четвертых, наличие в геноме большого числа групп сцепления генов (23 у женщин и 24 у мужчин), а также высокой степенью фенотипического полиморфизма, связанного с влиянием среды.

Генетиками разработаны приемы, позволяющие изучить наследование и изменчивость признаков у человека, несмотря на перечисленные выше ограничения.

Многие формы наследственной патологии проявляются настолько специфическим фенотипом, что клинический анализ с синдромологическим подходом позволяет установить точный диагноз. В дополнение к методам клинической диагностики применяют генеалогический метод, который еще больше повышает вероятность правильного диагноза. Однако широкий клинический полиморфизм наследственных болезней, их фенотипы, частичное совпадение симптомов разных заболеваний (наследственных и ненаследственных), необходимость выявления гетеро-

зиготных носителей или носителей балансированных транслокаций (инверсий) требуют применения лабораторных методов диагностики, которые при наследственной патологии всегда более точны, чем клинические методы.

Лабораторная диагностика наследственных болезней (фено- или генотипирование индивидов) может быть направлена на идентификацию одной из трех ступеней болезни. Во-первых, это выявление причины наследственной патологии, или характеристика генотипа, т.е. определение конкретной мутации (генной, хромосомной, геномной). Эти цели достигаются с помощью цитогенетических или молекулярно-генетических методов. Во-вторых, лабораторные (биохимические и иммунологические) методы позволяют регистрировать первичный продукт гена. В-третьих, возможна регистрация специфических метаболитов, возникших в процессе патологического действия мутации. Такая регистрация возможна на уровне жидкостей (кровь, моча, секрет) или клеток. Следовательно, на этой ступени можно применять биохимические, иммунологические и цитологические методы, что и нашло подтверждение в клинической практике.

## 5.1 Методы изучения генетики человека

1. Генеалогический	Составление и анализ родословной
2. Близнецовый	Изучение закономерностей наследования признаков в парах одно-двуйцевых близнецов
3. Популяционно-статистический	Изучение наследственных признаков в больших группах населения, в одном или нескольких поколениях.
4. Метод дерматоглифики и пальмоскопии	Изучение кожных гребешковых узоров пальцев и ладоней.
5. Методы генетики соматических клеток	Изучение наследственности и изменчивости соматических клеток
6. Цитогенетические методы	На микроскопическом уровне изучает хромосомы в клетках человека
7. Биохимические методы	Выявление дефекта первичного генного продукта (ферментов, структурных, транспортных или иных белков)
8. Молекулярно-генетические методы	Анализ последовательности ДНК или РНК с помощью методов ПЦР и секвенирования ДНК

### 1. Генеалогический метод

(Г. Юст, 1931). Составление и анализ родословных. Как метод изучения генетики человека этот метод стали применять только с начала XX столетия.

Родословная несет в себе определенную генетическую информацию и позволяет установить:

- характер наследования признака (наследственный или не наследственный)
- тип наследования признака (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный доминантный или рецессивный, Y-сцепленный)
- генотип пробанда
- вероятность проявления признака в следующем поколении.

Семейный анамнез – первое, что интересует докторов, предоставляющих генетическую консультацию. Точная и полная родословная, генеалогическое древо, предоставляет наиболее постоянный источник информации.

Основную часть информации записывают со слов человека, которому необходима генетическая консультация (пробанд). Если для построения родословной нужно опросить других членов семьи, необходимо предупредить их заранее и дать время на подготовку необходимых сведений. Информацию следует собирать по обеим линиям семьи.

Правила построения родословных. Для обозначения женщин используют кружки, мужчин –

квадраты, людей неизвестного пола — ромбы. Больных людей отмечают закрашенными символами, а здоровых — незакрашенными. Горизонтальная черта, соединяющая людей мужского и женского пола, обозначает брак между ними (мужчина обычно расположен слева). Дети показаны ниже родителей слева направо в порядке рождения, соединены с родительской парой вертикальной линией и пронумерованы слева направо арабскими цифрами (1, 2, 3 и др.). Для нумерации поколений применяют римские цифры (I, II, III и др.) В направлении сверху вниз, при этом самое первое поколение обозначают как I. Изучая

родословную, можно определить тип наследования признака (заболевания), как например, гемофилия. Это заболевание наследуется сцепленно с X-хромосомой, рецессивно. Заболевание всегда проявляется у мужчин, имеющих такой ген. Признак передается от больного отца через его фенотипически здоровых дочерей половине его внуков. Заболевание никогда не передается отца к сыну. Царская династия Романовых носила в себе редкую форму гемофилии. Пример родословной представлен на рисунке (Родословная Алексея сына Николая II, последнего Императора Всероссийского).

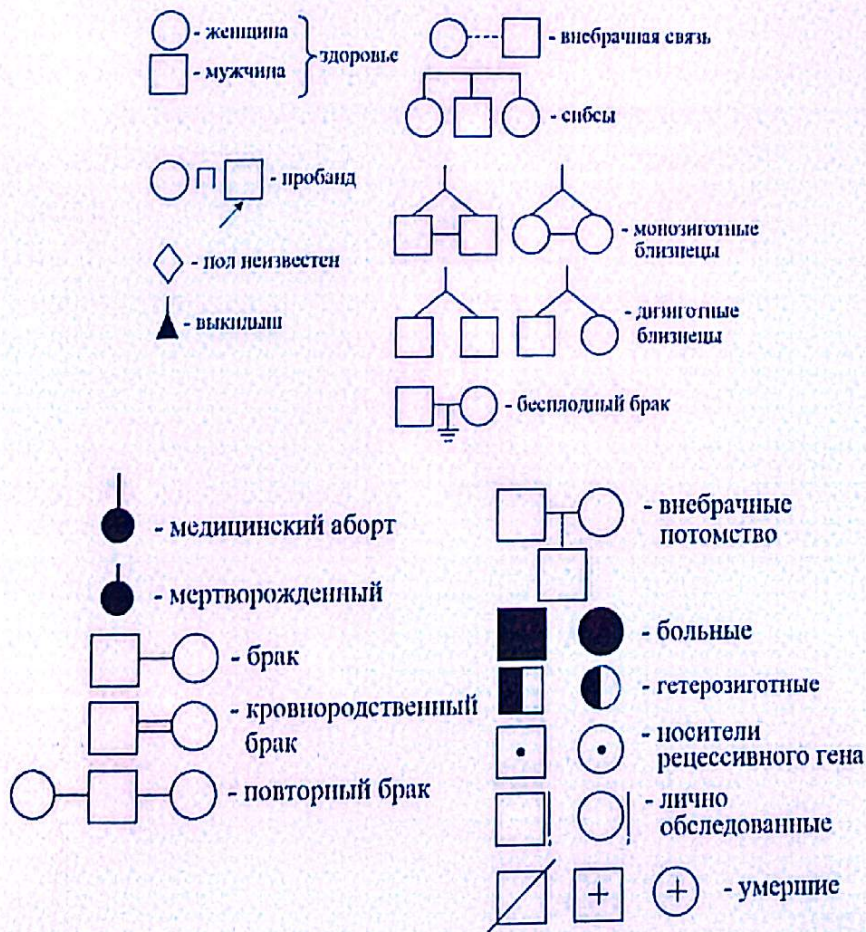


Рисунок. Знаки и обозначения генеалогического метода

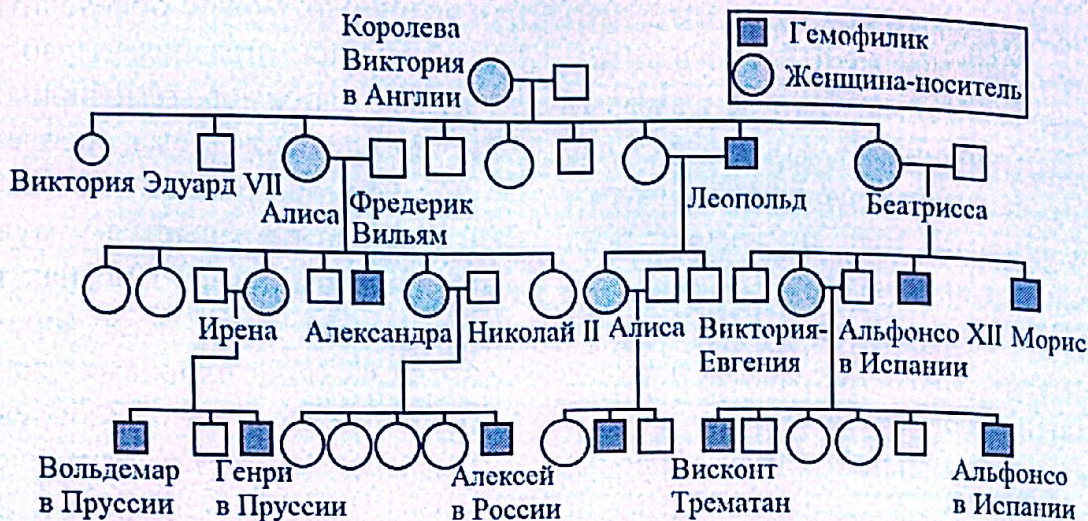


Рисунок. Родословная Алексея сына Николая II, последнего Императора Всероссийского

## 2. Близнецовый метод

Этот метод заключается в изучении закономерности наследования признаков в парах одно- и двуяйцовых близнецов. Он предложен в 1875 г. Гальтоном. Близнецовый метод применяется для того, чтобы оценить значение наследственных факторов и факторов внешней среды в развитии признаков (болезней) у человека. Суть метода заключается в сравнении проявления признака в разных группах близнецов при учете сходства или различия их генотипов.

По происхождению близнецы могут быть монозиготными (однойяйцовыми) и дизиготными (двуяйцовыми). Монозиготные близнецы развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки – зиготы в результате деления зародыша на ранних этапах эмбриогенеза. Они идентичны генотипически (так как имеют 100%

общих генов) и фенотипически, развиваются в сходных условиях среды во время внутриутробного развития и после рождения.

Дизиготные близнецы развиваются из двух оплодотворенных яйцеклеток, т.е. из двух зигот. Генотипически и фенотипически они сходны не более, чем братья и сестры, родившиеся от одной родительской пары. Для них также характерно сходство условий среды, в которых они развиваются.

Сходство близнецов по признакам носит название конкордантности, в генетических исследованиях близнецов сравнивают по степени конкордантности признаков. Высокая конкордантность одного и того же признака у монозиготных близнецов и низкая у дизиготных близнецов свидетельствует о генетической об-

условленности признака, одинаковая конкордантность признака у монозиготных близнецов и дизиготных близнецов — о преимущественном влиянии факторов среды.

Трудности близнецового метода связаны с относительно низкой частотой рождения близнецов в популяции. Частота появления близнецов

у людей составляет около 1% (1/3 однояйцевых, 2/3 разнояйцевых); подавляющее большинство близнецов является двойнями.

Несмотря на трудоемкость близнецового метода, высокая объективность выводов делает его одним из широко применяемых методов генетических исследований у человека.

Для идентификации монозиготности применяют:

1. Полисимптомный метод сравнения (цвет глаз, волос, кожи, форме ушей, носа, губ, ногтей, тела, пальцевым узорам).
2. Методы, основанные на иммунологической идентичности близнецов по эритроцитарным антигенам (система АВ0, MN, резус), по сывороточным белкам ( $\gamma$ -глобулину).
3. Трансплантационный тест с применением перекрестной пересадки кожи близнецов — наиболее достоверный критерий.

### 3. Популяционно-статистический метод

С помощью популяционно-статистического метода изучают наследственные признаки в больших группах населения, в одном или нескольких поколениях. Популяция, как длительно существующая элементарная единица биологического вида, является стабильной структурой по относительным частотам генов. Для изучения популяций используют закон Харди-Вайнберга. Суть закона: «В достаточно больших популяциях не подверженных действию отбора, относительные доли генотипов остаются постоянными из поколения в поколение при условии панмиксии». Он позволяет изучить мутационный процесс, роль наследственности и

среды в формировании фенотипического полиморфизма человека по нормальным признакам, а также в возникновении болезней, особенно с наследственной предрасположенностью. Значение микроэволюционных процессов на популяционно-видовом уровне для здравоохранения определяется наличием наследственных болезней, заболеваний с наследственной предрасположенностью, а также особенностями генофондов разных популяций людей.

В популяции происходит постоянная передача генов из поколения в поколение и благодаря механизмам, которые поддерживают равновесие генных частот. Статистический ана-

лиз распространения отдельных наследственных признаков (генов) в популяциях людей в разных странах позволяет определить адаптивную ценность конкретных генотипов. Однажды возникнув, мутации могут передаваться потомству на протяжении многих поколений. Это приводит

к полиморфизму (генетической неоднородности) человеческих популяций. В гетерозиготном состоянии в популяциях находится значительное количество рецессивных аллелей (генетический груз), обуславливающих развитие различных наследственных заболеваний.

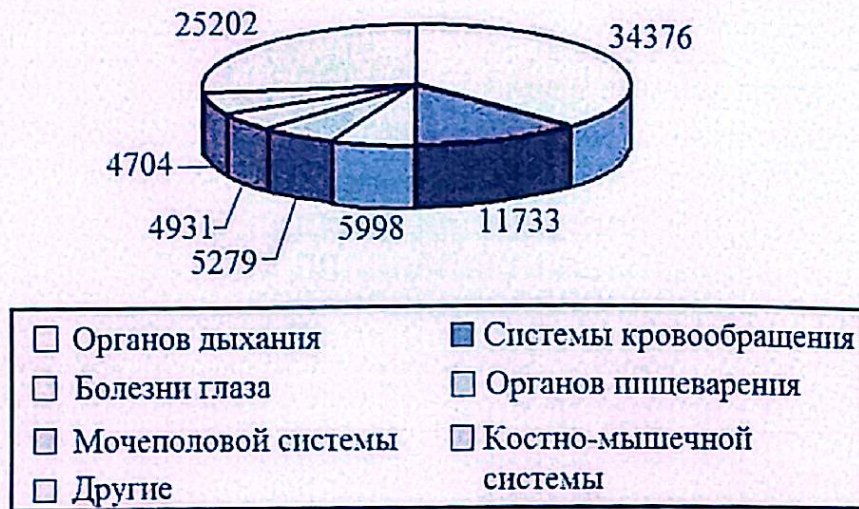


Рисунок. Диаграмма заболеваемости населения города-Х за 2015 г.

#### 4. Метод дерматоглифики и пальмоскопии

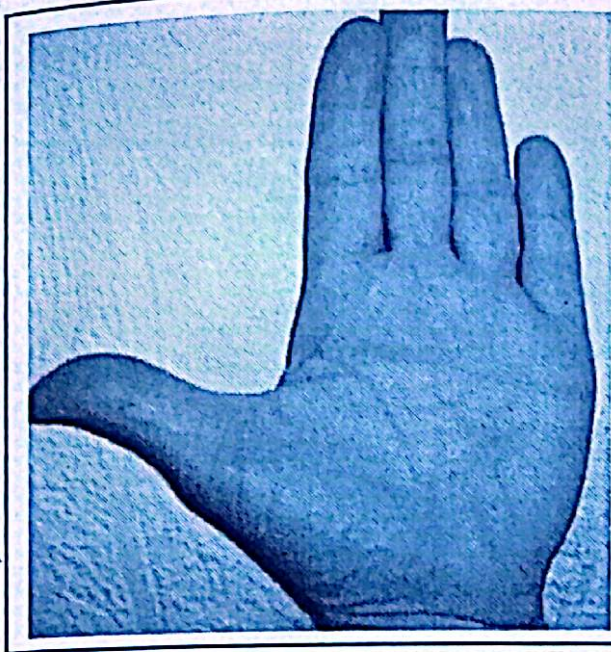
В 1892 г. Ф. Гальтоном был предложен метод изучения кожных гребешковых узоров пальцев и ладоней, а также сгибательных ладонных борозд. Он установил что указанные узоры являются индивидуальной характеристикой человека и не изменяется в течение его жизни.

Дерматоглифические исследования важны при идентификации зиготности близнецов.

Изучение людей с хромосомными болезнями выявило у них специфические изменения не только рисунков пальцев и ладоней,

но и характера основных сгибательных борозд на коже ладоней. Характерные изменения этих показателей наблюдается при болезни Дауна, при синдромах Клайнфельтера, Шерешевского – Тернера. Определяются специфические дерматоглифические изменения при некоторых хромосомных aberrациях, например при синдроме «кошачьего крика». Менее изучены дерматоглифические изменения при генных болезнях. Однако описаны специфические отклонения этих показателей при шизофрении, миастении, лимфоидной лейкемии.

## Дерматоглифика – наука об особенностях кожного рельефа



- Закладка дерматоглифических узоров на ладонях и пальцах рук происходит между 6- и 19-й неделями внутриутробного развития, а заканчивается их формирование к 5-6-му месяцу
- Дерматоглифика – достаточно молодая наука: ее возникновение относят к 1892 г., когда один из оригинальнейших биологов своего времени – двоюродный брат Чарльза Дарвина сэр Френсис Гальтон выпустил свой теперь уже классический труд о пальцевых отпечатках.

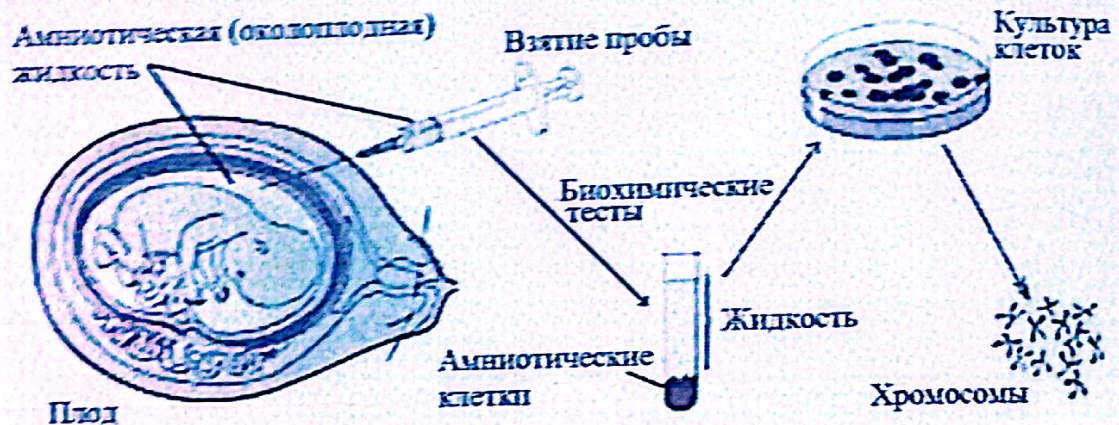
### 5. Методы генетики соматических клеток

Эти методы изучают наследственность и изменчивость соматических клеток. Методы генетики соматических клеток основаны на размножении клеток в искусственных условиях, позволяют анализировать генетические процессы в отдельных клетках организма. Благодаря быстрому размножению на питательных средах соматические клетки могут быть получены в количествах необходимых для анализа. Они успешно клонируются, давая генетически идентичное потомство. Разные клетки могут сливаясь образовывать гибридные клоны. Они легко подвергаются селекции на специальных питательных средах и долго сохраняются при глубоком замораживании. Все это позволяет использовать культуры соматических клеток, полученные из

материала биопсий (периферическая кровь, кожа, опухолевая ткань, ткань эмбрионов, клетки из околоплодной жидкости), для генетических исследований человека, в которых используют следующие приемы: 1) *простое культивирование* – получение достаточного материала для цитогенетических, биохимических, иммунологических и других исследований; 2) *клонирование* – получение потомков одной клетки; 3) *селекция соматических клеток* – с помощью искусственных сред отбирает мутантные клетки с определенными свойствами; 4) *гибридизация соматических клеток* – основана на слиянии совместно культивируемых клеток разных типов, образующих гибридные клетки со свойствами обоих родительских видов. Благодаря методом генетики

соматических клеток можно изучать механизмы первичного действия и взаимодействия генов, регуляцию генной активности. Они позволяют судить о генетической гетерогенности наследственных болезней, из-

учать их патогенез на биохимическом и клеточном уровнях. Развитие этих методов определило возможность точной диагностики наследственных болезней в пренатальном периоде.



*Рисунок. Получение культуры клеток*

## 6. Цитогенетический метод

Цитогенетический метод основан на микроскопическом изучении хромосом в клетках человека (кариотипа). Науку, изучающую строение и количество хромосом, называют цитогенетикой. Традиционно в цитогенетике используют хромосомы на стадии митоза. В зависимости от целей исследования культуры клеток получают из клеток кожи, костного мозга, эмбриональных тканей, хориона, клеток хориона и амниотической жидкости. Чаще всего используют лимфоциты периферической крови. Методика приготовления и окрашивания препаратов метафазных хромосом человека методом клеточных культур включает в себя следующие этапы:

В пробирку с кровью с питательной средой добавляется фитогемагглютинин ФГА для стимуляции митозов лимфоцитов.

Для подготовки видимого кариотипа применяют угнетение деления клеток на стадии метафазы. Для этого обрабатывают их колхицином, нарушающим образование веретена деления, помещают на предметное стекло и окрашивают реактивом по Гимзе. Раньше после этого делали позитивный снимок препарата и распределяли необходимые отрезки хромосом по размеру или иногда по общепринятым группам А-Е. В современной практике данную стадию заменяют цифровой съемкой.

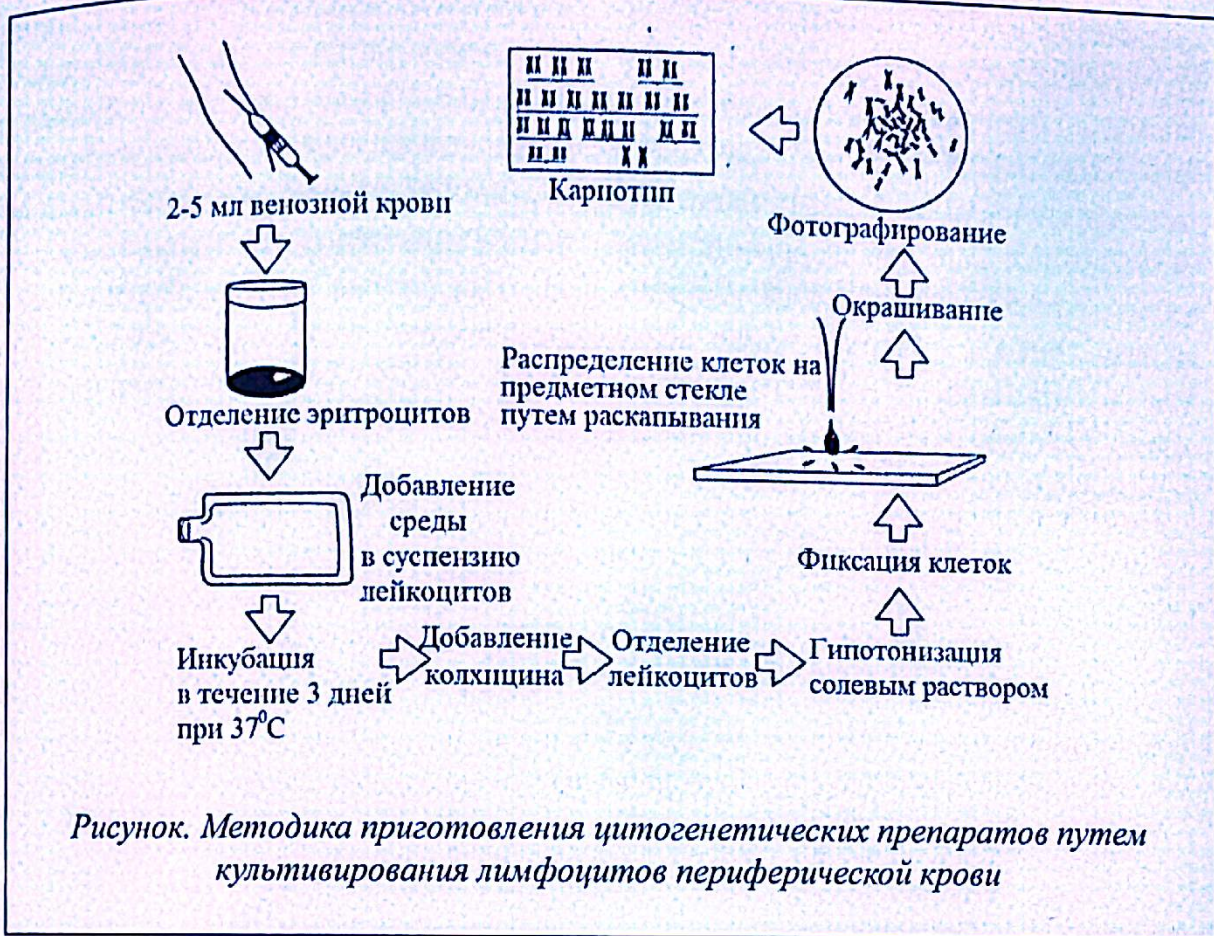


Рисунок. Методика приготовления цитогенетических препаратов путем культивирования лимфоцитов периферической крови

## 7. Биохимический метод

Впервые биохимический метод стали применять для диагностики генных болезней в начале XX века. С помощью биохимического метода описана более 1000 врожденных болезней обмена веществ. Наиболее распространенными среди таких заболеваний являются болезни связанные с дефектностью ферментов, структурных, транспортных или иных белков.

Эти методы направлены на выявление биохимического фенотипа организма. Биохимические показатели (первичный белковый продукт гена,

накопление биологических метаболитов внутри клетки и во внеклеточных жидкостях). Биохимические методы: электрофорез, хроматография, спектроскопия. Материал: моча, пот, плазма, сыворотка крови, форменные элементы крови и т. д. Программы первичной биохимической диагностики наследственных болезней могут быть массовыми и селективными.

Типичным примером врожденного нарушения обмена веществ служит глазкожный альбинизм, при котором из-за недостаточности тирозинкиназы (ДОФА-декарбоксилазы)

снижается синтез пигмента меланина. Определение продуктов метаболизма – недорогой, но достаточно чувствительный и специфический метод диагностики. Если раньше для диагностики фенилкетонурии применяли реакцию с раствором хлорида железа ( $FeCl_3$ ), который давал зеленое окрашивание с мокрым подгузником ребенка, то в настоящее время используют метод роста бактерий по

Гатри. Он заключается в нанесении образцов крови из пятки ребенка на диски из фильтровальной бумаги и помещении их на культуру определенных бактерий, которые не могут расти при недостатке фенилаланина. В этом случае активный рост бактерий вокруг диска будет указывать на высокое содержание в крови фенилаланина.



*Рисунок. Глазнокожный альбинизм*



*Рисунок. Диагностика фенилкетонурии*

## 8. Молекулярно-генетические методы

Этими методами анализируются конкретные последовательности ДНК или РНК – например, те или иные гены. Высокочувствительный молекулярно-генетический анализ важен не только для более точной диагностики многих заболеваний, но и для многих других целей: например, для контроля минимальной

остаточной болезни и максимально раннего обнаружения рецидива лейкоза, когда немногочисленные лейкоэмические клетки еще нельзя обнаружить стандартными методами.

Основа молекулярно-генетического анализа – метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Технология ПЦР позволяет получать многочис-

ленные идентичные копии нужного участка ДНК, после чего последовательность ДНК на этом участке можно определять обычными методами. Метод ПЦР позволяет достичь высочайшей точности и чувствительности диагностики.

- Молекулярная диагностика:
- Диагностика генетических заболеваний
  - Диагностика онкологических заболеваний
  - Диагностика генетически модифицированных организмов



Этапы ДНК-анализа:

- Выделение ДНК
- ПЦР
- Рестрикция ДНК на фрагменты
- Электрофорез фрагментов ДНК
- Визуализация и идентификация фрагментов ДНК
- Секвенирование

Таблица. Электронные базы данных наследственных болезней

База данных	Ресурсы	Описание
Менделирующая наследственность человека (Mendelian Inheritance in Man, V. A. McKusick, сокращенно- MIM)	Интернет версия «On-Line Mendelian Inheritance in Man-OMIM»: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim">http://www/ncbi.nlm.nih.gov/omim</a>	Это информационно-поисковая мультимедийная система. OMIM пополняется ежемесячно, сейчас в нем более 11000 признаков. Каждый менделирующий признак имеет шестизначный номер, за названием признака и синонимами следуют лаконичное описание болезни и ее генетика, включая самую важную литературу по теме.

<p><b>Оксфордская медицинская база данных (Oxford Medical Database)</b></p>	<p>состоит из 2х баз данных: Лондонской базы данных по дизморфологии и Лондонской нейрогенетической базы данных: <a href="http://dhmhd/mdx/ac/uk/LDDB/lddb.html">http://dhmhd/mdx/ac/uk/LDDB/lddb.html</a></p>	<p>Это инструмент для клинической диагностики врожденных аномалий и нейрогенетических синдромов. В базе данных приведены перечни синдромов, их описание, литература и фотографии. Программа позволяет проводить поиск синдромов по названию и по признакам. Содержит информацию более чем о 5500 нехромосомных синдромах с множественными пороками развития и наследственных нарушениях ЦНС и ПНС.</p>
<p><b>СИНГЕН-SYNGEN</b></p>	<p>синдромы генетические</p>	<p>Иллюстрированная информационно-диагностическая система по 2000 синдромам.</p>
<p><b>ХРОДИС-CHRODYS</b></p>	<p>хромосомные дизморфии</p>	<p>Информационно - поисковая система по нарушениям развития хромосомной этиологии</p>
<p><b>МЕДГЕН-2000</b></p>	<p>Информационно-поисковая система</p>	<p>Позволяет диагностировать редкие заболевания, в ней описано более 4000 наследственных болезней.</p>

## 5.2 Методы пренатальной диагностики наследственных болезней

Пренатальное обследование плода проводят в случаях: 1) обнаружения структурных перестроек хромосом (транслокаций) у одного из родителей; 2) при наличии у родителей доминантного наследственного заболевания; 3) при наличии в семье детей с рецессивным наследственным заболеванием, что свидетельствует о гетерозиготности родителей; 4) при возрасте матери старше 35 лет, что прогрессивно повышает вероят-

ность рождения у нее потомства с наследственной патологией; 5) при привычных выкидышах, вызывающих подозрение на несовместимость матери и плода по эритроцитарным антигенам; 6) при наличии в семье детей с врожденными пороками развития.

Благодаря разработке способов пренатальной диагностики удастся сократить число рождающихся с наследственными заболеваниями.

К наиболее распространенным методам, используемым для исследования или диагностики генетических аномалий у плода, относятся ультразвуковое исследование (УЗИ), определение содержания маркеров (например, альфа-фетопротеина) в крови беременной женщины, амниоцентез, исследование ворсин хориона и взятие пуповинной крови через кожу.

Неинвазионные методы исследования: ультрозвуковое сканирование, рентгеновское исследование, магнитно-резонансная томография, исследование крови матери.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) во время беременности – очень

распространенная процедура; она не имеет никаких побочных эффектов для женщины или плода. Всем ли беременным женщинам следует делать УЗИ – спорный вопрос, скорее всего, такое исследование не требуется во всех случаях. УЗИ проводятся во время беременности по многим причинам. В первые 3 месяца УЗИ показывает, живой ли плод, какого он возраста и сколько развивается плодов. После третьего месяца УЗИ может обнаружить грубые врожденные пороки строения тела, указать, где расположена плацента и адекватно ли количество амниотической жидкости. Пол плода обычно можно определить после 20 недель беременности.



*Рисунок. Ультразвуковое исследование (УЗИ) во время беременности*

**Рентгеновское исследование.** Из-за высокого мутагенного воздействия рентгенографию во время беременности следует всячески избегать, однако в порядке исключения данный

метод применяют для подтверждения скелетных дисплазий.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ).** В настоящее время появились достаточно быстрые МРТ-

методы, которые применяют для пренатальной диагностики внутренних пороков, таких, как нарушение развития мозга.

**Исследование крови матери.**

Сыворотка крови матери может содержать некоторые очень важные индикаторы, например признаки синдрома Дауна и Эдвардса – изменение уровня АФП, хорионического гонадотропина и несвязанного эстриола. Увеличение количества АФП чаще всего связано с дефектами нервной трубки. Присутствие ядерных эритроцитов и трофобластов плода в крови матери (определяют благодаря новейшим иммунологическим методам) говорит о анеуплоидии и резус-конфликте.

**Инвазивные методы исследования:** биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез, фетоскопия.

Инвазивные методы диагностики показаны лишь в том случае, если риск возникновения пороков развития у плода не уступает риску выкидыша по причине проведенных манипуляций. К таким состояниям относят неизбежность мертворождения или ранней смерти, а также прогрессирующую или множественную задержку развития.

**Биопсия ворсин хорион.** По постоянным УЗ-наблюдением в качестве биопсии на 10-12-й неделе гестации отбирают образец ткани.

**Амниоцентез.** Амниоцентез особенно важен при определении на 16-18-й неделе уровня АФП и актив-

ности ацетилхолинэстеразы в случае повышенной опасности развития дефектов нервной трубки. После определения расположения плаценты посредством УЗИ в амниотическую полость через брюшную стенку матери вводят стерильную иглу и отбирают 10-20 мл жидкости. Данная процедура сопряжена с дополнительным 0,5 % риском выкидыша.

**Кордоцентез.** Образец крови плода можно взять с 18-й недели гестации. Для этого через брюшную стенку матери в плаценту вводят тонкую стерильную иглу. Процедура проходит под контролем фетоскопии или УЗ-сканирования.

**Фетоскопия.** Фетоскопия позволяет увидеть плод через эндоскоп. Применяют для биопсии тканей при тяжелых заболеваниях.

**Основные преимущества пренатальной диагностики:**

- 1) подтверждение нормального течения беременности, когда результаты находятся в пределах нормы;
- 2) оценка приблизительного риска для родителей, которые иначе не смогут зачать ребенка;
- 3) психологическая подготовка к появлению на свет больного ребенка;
- 4) своевременное предупреждение для медперсонала отделения интенсивной терапии;
- 5) информация о вероятном риске для родителей, которые хотят принять решение о прерывании беременности.

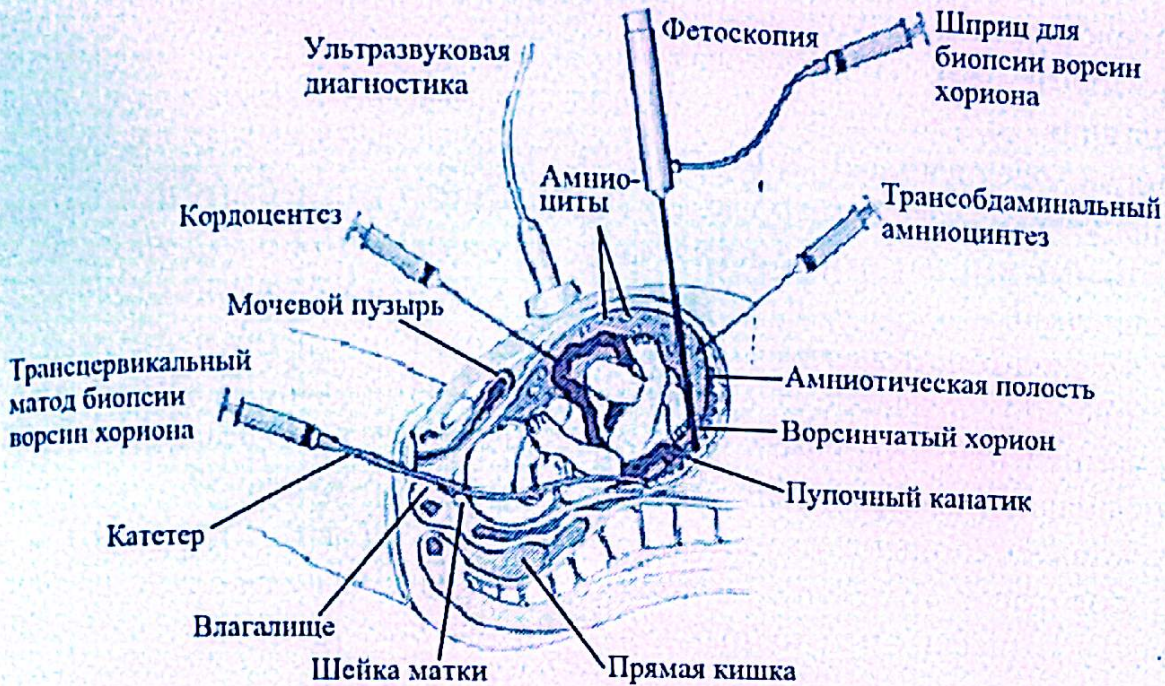
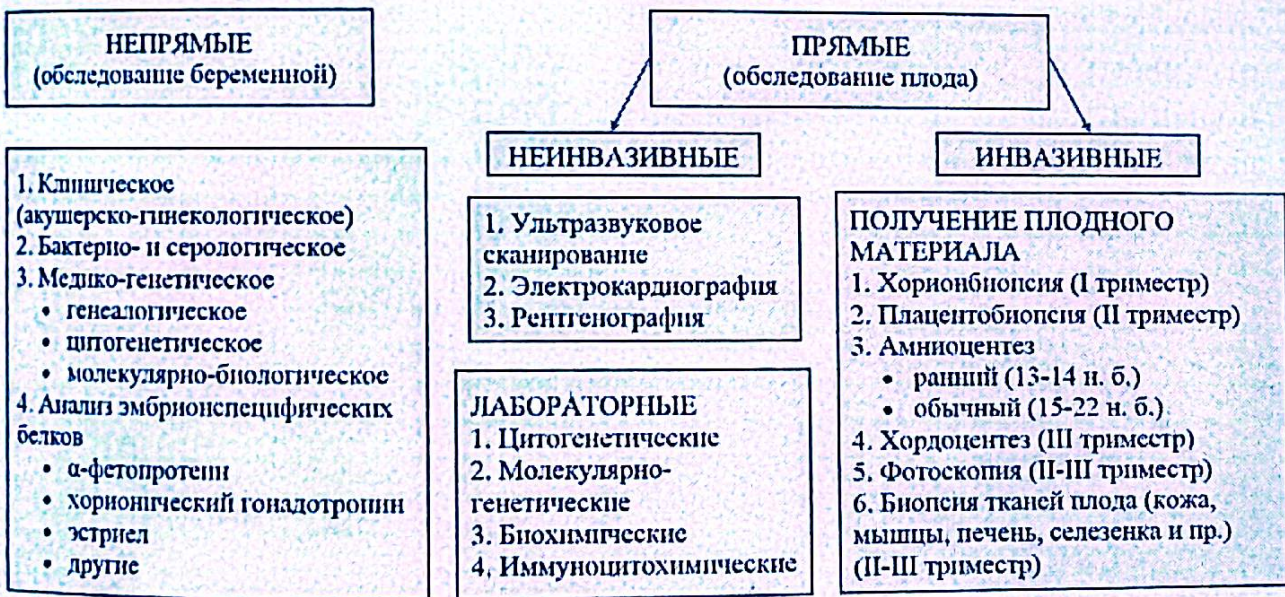


Рисунок. Методы диагностики в период внутриутробного развития

Таблица. Методы пренатальной диагностики



### 5.3 Медико-генетическое консультирование

В борьбе с наследственной патологией основная роль отводится профилактике рождения аномального потомства. Общий профилактический

характер носят мероприятия, направленные на оздоровление окружающей среды, способствующие снижению ее мутагенного воздействия на

наследственный материал человеческого организма. Генетическая консультация – служба здравоохранения, которая обеспечивает информацию и поддержку людей, которые имеют, или могут иметь риск генетических отклонений.

Медико-генетическое консультирование: 1) диагноз (клинический, биохимический, кариотипирование, ДНК-анализ); 2) обследование семьи; 3) составление родословной; 4) анализ родословной; 5) планирование профилактических и лечебных мероприятий.

Врач-генетик в доступной форме объясняет семье степень генетического риска рождения наследственно аномального потомства, сущность пренатальной диагностики и помогает принять правильное решение в отношении деторождения. Если у индивида диагностировано генетическое

заболевание, медицинский генетик дает пациенту информацию о его диагнозе, рассказывает, как произошло наследование этого заболевания, о шансах на передачу данного отклонения будущим поколениям. Медицинский генетик никогда не будет: а) говорить индивиду какое решение ему следует делать; б) советовать паре не иметь детей; в) рекомендовать, чтобы женщина продолжила или прервала беременность; д) говорить кому-то, чтобы ему необходимо пройти генетические тесты на генетические заболевания.

Широкое применение медико-генетического консультирования, разработка способов пренатальной диагностики наследственных заболеваний позволяет существенно уменьшить вероятность проявления потомства с наследственной патологией в отдельных семьях.



*Рисунок. Медико-генетическое консультирование*

## 5.4 Принципы лечения наследственных болезней

В настоящее время благодаря успехам в целом и существенному прогрессу теоритической и клинической медицины можно утверждать, что уже многие наследственные болезни успешно лечатся. Такая установка должна быть у врача.

При лечении наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью можно выделить 3 подхода к лечению: симптоматический, патогенетический, этиотропный. Применительно к наследственным болезням в отдельную группу можно выделить хирургические методы, поскольку иногда они выполняют функции симптоматической терапии, иногда – патогенетической, иногда – и той и другой.

**Симптоматическое лечение** направлено на коррекцию конкретных клинических проявлений наследственной болезни и ничем не отличается от аналогичного лечения при ненаследственной патологии. Например, при болях назначаются анальгетики, эпилепсии – противосудорожные препараты, артериальной гипертензии-гипотензивные препараты, деформациях костей-хирургическое лечение и т.д. При этом соблюдается основной принциптерапии: лечат больного, а не болезнь.

**Патогенетическое лечение** направлено на восстановление, полное или частичное, биохимических и физиологических процессов.

Выбор методов лечения зависит от конкретного механизма развития клинических симптомов.

Если заболевание обусловлено нарушением утилизации субстрата, поступающего с пищей, применяется диетотерапия, направленная на ограничение или полное прекращение поступления продукта, превращения которого нарушены в результате дефекта фермента.

Классическими примерами эффективной диетотерапии являются фенилкетонурия и галактоземия. Назначение больным диеты, не содержащей соответственно фенилаланина и лактозу, в первые недели жизни ребенка предупреждает развитие клинических проявлений болезни.

**Этиологическое лечение** наследственных болезней является наиболее перспективным и эффективным способом коррекции генетических нарушений. Оно направлено на нормализацию структуры и функции мутантного гена, которое обозначает как *генотерапию* («молекулярное протезирование»). *Компенсация недостаточной экспрессии генов* (введение дополнительных копий гена). *Угнетение избыточной экспрессии генов* (введение генов-супрессоров).

Генная терапия лечение наследственных болезней человека является целью проводимых в настоящее время медико-генетических исследований. Ряд нарушений метаболизма можно корректировать специальной диетой, введением внутривенно определенного белка заменяющего дефектный белок и т.д.

Назначение безаланиновой диеты уменьшает симптомы при фенилкетонурии.

В 1990 г. была предпринята первая попытка использования генотерапии при лечении тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID). К 1997 г. было проведено более 200 испытаний генной терапии гемофилии, СПИДа, муковисцидоза, гиперхолестеринемии, разных видов злокачественных новообразований и т.д. Генная терапия направлена на коррекцию генетических дефектов только соматических клеток, поэтому такую процедуру необходимо вновь и вновь проводить в каждом поколении.

Генная терапия *ex vivo* предусматривает: 1) получение клеток от больного; 2) исправление генетического дефекта с помощью переноса нужного гена в изолированные клетки; 3) отбор и размножение генетически «исправленных» клеток; 4) инфузия или трансплантация таких клеток пациенту.

Генная терапия *in vivo* предусматривает доставку «терапевтического» гена в клетки ткани пациентов.

Для этих целей используют вирусные системы доставки: ретровирусные векторы, аденовирусные векторы, векторы на основе аденоассоциированных вирусов, векторы на основе вируса простого герпеса.

Были разработаны и невирусные системы доставки генов в клетки пациентов. Один из таких методов включает прямое введение путем инъекции ДНК-конструкции в клетки ткани-мишени. В дальнейшем возможно использование в качестве вектора искусственных хромосом человека, содержащих концевые участки (теломеры), центромеру и точки инициации репликации.

В целях генной терапии используются небольшие олигонуклеотиды, которые могут гибридизироваться с мРНК или трансляции и уменьшая количество синтезируемого белка (при раке, воспалении, вирусных и паразитарных инфекциях), когда наблюдается гиперфункция нормального белка.

«Антисмысловые» мРНК, которые могут использоваться в качестве лекарственных средств, связываются с мРНК и подавляют трансляцию кодируемого ею белка. Возможно использование и «антисмысловых» олигонуклеотидов как лекарственных средств для лечения вирусных инфекций, малярии, или частично подавляют экспрессию генов наследственных болезней. разрабатываются подходы к коррекции генетических дефектов с помощью олигонуклеоти-



можно только согласия женщины. Основанием для элиминации эмбриона или плода является наследственная болезнь.

Прерывание беременности – не самое лучшее решение, но пока это единственный практически пригодный метод при большинстве тяжелых и смертельных генетических дефектов.

Под третичной профилактикой наследственной патологии понимают коррекцию проявления патологичес-

ких генотипов. Это можно назвать и нормокопированием, поскольку при патологическом генотипе стремятся получить нормальный фенотип.

Третичная профилактика проводится как при наследственных болезнях, так и при болезнях с наследственной предрасположенностью. С ее помощью можно добиться полной нормализации функций или снижения выраженности патологического процесса.

## ЗАКЛУЧЕНИЕ

Данное учебное пособие создано на основе материала курса лекций по дисциплине «Молекулярная биология и медицинская генетика» разработанного автором. Учебный материал данного пособия необходим для подготовки студентов к практическим занятиям по дисциплине «Молекулярная биология и медицинская генетика».

Интегрированный подход преподавания данной дисциплины в медицинских вузах включает создание теоретической базы для понимания молекулярных основ медицинской генетики, нормальных и патологических процессов жизнедеятельности, определяющих причины возникновения многих заболеваний, в том числе наследственных, связанных с мутациями.

Данное учебное пособие является дополнением к основной рекомендуемой литературе по молекулярной биологии и медицинской генетике. Эти публикации рассматривают целый ряд фундаментальных вопросов молекулярной биологии и медицинской генетики, но при этом, не рассматривают отдельные вопросы из типовой программы по молекулярной биологии и медицинской генетике.

Материал пособия систематизирован согласно типовой учебной программы, сжат и адаптирован для

восприятия студентами. Пособие содержит множество иллюстраций, таблиц, схем облегчающих усвоение учебного материала. В пособии рассматриваются вопросы строения эукариотической и прокариотической клетки, клеточных мембран, внутриклеточных органелл, цитоскелета и митохондрий, клеточное деление на молекулярном уровне, процессы межклеточного взаимодействия, Разбираются вопросы структурной организации генетического аппарата клетки, биосинтез белка, нуклеиновых кислот. Рассматриваются вопросы медицинской генетики, эко- и фармакогенетики. Представлен раздел генетика развития, где уделено внимание дифференциальной активности генов, стволовым клеткам. Освещены вопросы тератогенеза, врожденные пороки развития. Раздел наследственные болезни проиллюстрирован, что улучшит запоминание студентами отдельных наследственных болезней. В данном учебном пособии представлены контрольно-обучающие вопросы в форме тестовых заданий, ситуационных задач и словаря терминов.

Учебное пособие будет способствовать формированию у студентов фундаментальных знаний, необходимых для освоения медико-биологических и клинических дисциплин.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ

### Тестовые задания

1. Указать синдром анеуплоидии по аутосомам:

- А) синдром Патау
- В) синдром кошачьего крика
- С) синдром Клайнфельтера
- Д) гемоглобинопатия
- Е) фенилкетонурия

2. Процесс образования изменений в генотипе:

- А) партеногенез
- В) гаметогенез
- С) оогенез
- Д) мутагенез
- Е) тератогенез

3. Уменьшение хромосомного набора на 1 хромосому ( $2n-1$ ):

- А) моносомия
- В) трисомия
- С) тетросомия
- Д) полисомия
- Е) нулисомия

4. Синдром с моносомией-Х у женщин называется:

- А) синдром Мориса
- В) синдром Клайнфельтера
- С) синдром Шерешевского-Тернера
- Д) синдром Патау
- Е) синдром ломкой Х-хромосомы

5. Расшифровать кариотип 46,XX,5p-:

- А) синдром Патау
- В) синдром кошачьего крика
- С) синдром Тея-Сакса
- Д) синдром Марфана

Е) синдром короткой хромосомы

6. Синдром с кариотипом 47,XXY у мужчины называется:

- А) Шерешевского-Тернера
- В) Эдвардса
- С) Клайнфельтера
- Д) Марфана
- Е) Дауна

7. Геномная мутация при синдроме Дауна:

- А) моносомия 21
- В) трисомия 21
- С) полисомия
- Д) моносомия 18
- Е) трисомия 13

8. Генотерапия – новое направление в лечении наследственных болезней путем:

- А) Выявления причины наследственной болезни
- В) Выключения мутантного гена
- С) Доставка здоровых генов в клетки больного, дающих лечебный эффект
- Д) Получения обратных мутаций патологического гена
- Е) Выявления патогенеза болезни

9. Первая группа крови I (O) по системе АВО имеет генотип:

- А)  $I^B I^B$
- В)  $I^A I^B$
- С)  $I^B I^0$
- Д)  $I^A I^0$
- Е)  $I^0 I^0$

10. Заболевания, возникающие в результате хромосомных и геномных мутаций:

- A) Генные болезни
- B) Хромосомные болезни
- C) Мультифакториальные болезни
- D) Болезни генетической несовместимости матери и плода
- E) Митохондриальные болезни

11. Болезни с нарушением цитоплазматического генетического аппарата:

- A) Генные болезни
- B) Хромосомные болезни
- C) Мультифакториальные болезни
- D) Болезни генетической несовместимости матери и плода
- E) Митохондриальные болезни

12. Кариотип, соответствующий синдрому Патау:

- A) 47, 21+
- B) 47, 18+
- C) 47, 13+
- D) 47, XXX
- E) 45, X0

13. Кариотип, соответствующий синдрому «кошачьего крика»:

- A) 47, 21+
- B) 47, 18+
- C) 47, 13+
- D) 47, XXX
- E) 46, 5p-

14. Кариотип, соответствующий синдрому Клайнфельтера:

- A) 47, 21+
- B) 47, XXУ
- C) 47, 13+
- D) 47, 18+
- E) 46, 5p-

15. Кариотип, соответствующий синдрому Дауна:

- A) 47, 21+
- B) 47, XXУ
- C) 47, 13+
- D) 47, 18+
- E) 46, 5p-

16. Кариотип, соответствующий синдрому Тернера-Шерешевского:

- A) 47, 21+
- B) 47, XXУ
- C) 47, 13+
- D) 47, 18+
- E) 45, X0

17. Кариотип, соответствующий синдрому Эдвардса:

- A) 47, 21+
- B) 47, XXУ
- C) 47, 13+
- D) 47, 18+
- E) 45, X0

18. К митохондриальным болезням относятся:

- A) Синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса
- B) Фенилкетонурия, гемоглобинопатия, галактоземия
- C) Сахарный диабет, астма, шизофрения
- D) Атрофия зрительного нерва Лебера, миопатия, печеночная недостаточность
- E) Водянка новорожденных, желтуха новорожденных, анемия новорожденных

19. К моногенным болезням относятся:

- A) Синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса

- В) Фенилкетонурия, гемоглобинопатия, галактоземия
- С) Сахарный диабет, астма, шизофрения
- Д) Атрофия зрительного нерва Лебера, миопатия, печеночная недостаточность
- Е) Водянка новорожденных, желтуха новорожденных, анемия новорожденных

20. К мультифакторным болезням относятся:

- А) Синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса
- В) Фенилкетонурия, гемоглобинопатия, галактоземия
- С) Сахарный диабет, астма, шизофрения
- Д) Атрофия зрительного нерва Лебера, миопатия, печеночная недостаточность
- Е) Водянка новорожденных, желтуха новорожденных, анемия новорожденных

21. К хромосомным болезням относятся:

- А) Синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса
- В) Фенилкетонурия, гемоглобинопатия, галактоземия
- С) Сахарный диабет, астма, шизофрения
- Д) Атрофия зрительного нерва Лебера, миопатия, печеночная недостаточность
- Е) Водянка новорожденных, желтуха новорожденных, анемия новорожденных

22. Фенилкетонурия наследуется:

- А) По аутосомно-доминантному типу

- В) По аутосомно-рецессивному типу
- С) Доминантно, сцеплено с X-хромосомой
- Д) Рецессивно, сцеплено с X-хромосомой
- Е) Сцеплено с Y-хромосомой

23. Гемофилия наследуется:

- А) По аутосомно-доминантному типу
- В) По аутосомно-рецессивному типу
- С) Доминантно, сцеплено с X-хромосомой
- Д) Рецессивно, сцеплено с X-хромосомой
- Е) Сцеплено с Y-хромосомой

24. Гипертрихоз наследуется:

- А) По аутосомно-доминантному типу
- В) По аутосомно-рецессивному типу
- С) Доминантно, сцеплено с X-хромосомой
- Д) Рецессивно, сцеплено с X-хромосомой
- Е) Сцеплено с Y-хромосомой

25. Дальтонизм наследуется:

- А) По аутосомно-доминантному типу
- В) По аутосомно-рецессивному типу
- С) Доминантно, сцеплено с X-хромосомой
- Д) Рецессивно, сцеплено с X-хромосомой
- Е) Сцеплено с Y-хромосомой

26. Основные клинические симптомы синдрома Дауна:

- А) Задержка психомоторного развития, гипоплазия скелетной мускулатуры и подкожной жировой ткани
- В) Микроцефалия, тригоноцефалия,

расщелина губы и неба, синдактилия кистей (47,13+)

С) Уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий нос, постоянно открытый рот, толстые губы (47,21+)

Д) Недоразвитие половых органов, крыловидные складки кожи на шее, низкий рост 140 см (45,ХО)

Е) Евнухоидный тип строения тела, высокий рост, наблюдается олигофрения, гипоплазии яичек (47,XXY)

**27. Основные клинические симптомы синдрома Клайнфельтера:**

А) Задержка психомоторного развития, гипоплазия скелетной мускулатуры и подкожной жировой ткани

В) Микроцефалия, тригоноцефалия, расщелина губы и неба, синдактилия кистей (47,13+)

С) Уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий нос, рот полуоткрыт (47,21+)

Д) Недоразвитие половых органов, крыловидные складки кожи на шее, низкий рост 140 см (45,ХО)

Е) Имеют евнухоидный тип строения тела, наблюдается олигофрения, гипоплазии яичек, наблюдается бесплодие (47,XXY)

**28. Основные клинические симптомы синдрома Шерешевского-Тернера:**

А) задержка психомоторного развития, гипоплазия скелетной мускулатуры и подкожной жировой ткани

В) микроцефалия, тригоноцефалия, расщелина губы и неба, синдактилия кистей (47,13+)

С) уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий нос, рот полуоткрыт (47,21+)

Д) недоразвитие половых органов, крыловидные складки кожи на шее, низкий рост 140 см (45,ХО)

Е) имеют евнухоидный тип строения тела, наблюдается олигофрения, гипоплазии яичек (47,XXY)

**29. Основные клинические симптомы синдрома «кошачьего крика»:**

А) Характерно специфический плач, лунообразное лицо, антимонголоидный разрез глаз, микроцефалия, наблюдается умственная отсталость

В) Микроцефалия, тригоноцефалия, расщелина губы и неба, синдактилия кистей (47,13+)

С) Уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий нос, рот полуоткрыт (47,21+)

Д) Недоразвитие половых органов, крыловидные складки кожи на шее, низкий рост 140 см (45,ХО)

Е) Имеют евнухоидный тип строения тела, наблюдается олигофрения, гипоплазии яичек (47,XXY)

**30. К первичной профилактике наследственных болезней относится:**

А) Близнецовый

В) Биохимический

С) Медико-генетическое консультирование

Д) Клинический

Е) Дерматоглифики

**Задачи для практических занятий по медицинской генетике**

**Задача 1.** Голубоглазая женщина, родители которой имели карие глаза, вышла замуж за кареглазого мужчину, у отца которого глаза были голубые, а у матери – карие. Какое потомство можно ожидать от этого брака, если известно, что ген карих глаз доминирует над геном голубых?

**Задача 2.** У человека умение владеть преимущественно правой рукой доминирует над умением владеть преимущественно левой рукой. Мужчина правша, мать которого была левшой, женился на женщине правше, имевшей трех братьев и сестер, двое из которых – левши. Определите возможные генотипы женщины и вероятность того, что дети, родившиеся от этого брака, будут левшами.

**Задача 3.** Миоплегия передается по наследству как доминантный признак. Определите вероятность рождения детей с аномалиями в семье, где мать гетерозиготна, а отец не страдает миоплегией.

**Задача 4.** Фенилкетонурия наследуется как рецессивный признак. Какими могут быть дети в семье, где родители гетерозиготны по этому признаку?

**Задача 5.** У человека ген полидактилии доминирует над нормальным строением кисти.

а) Определите вероятность рождения шестипалых детей в семье, где оба родителя гетерозиготны.

б) В семье, где один из родителей имеет нормальное строение кисти, а второй – шестипалый, гетерозиготный.

Какое потомство можно ожидать?

**Задача 6.** От брака глухонемой женщины с нормальным мужчиной родился глухонемой ребенок. Определите генотипы родителей.

Одна из форм гемералопии наследуется как доминантный признак.

а) Какова вероятность рождения детей, страдающих гемералопией, от гетерозиготных больных родителей?

б) Какова вероятность рождения детей с анализируемой аномалией в семье, где один из родителей страдает ночной слепотой, а другой нет, если известно, что оба супруга гомозиготны?

**Задача 7.** Галактоземия наследуется как аутосомный рецессивный признак. Какова вероятность рождения больных детей в семье, где один из супругов гомозиготен по гену галактоземии, а второй гетерозиготен по галактоземии?

**Задача 8.** Болезнь Вильсона наследуется как рецессивный аутосомный признак. Какова вероятность рождения больных детей в семье, где один из супругов страдает анализируемым заболеванием, а другой здоров, здоровы были также его родители, братья и сестры?

**Задача 9.** Аниридия наследуется как аутосомный доминантный признак. Какова вероятность рождения здоровых детей в семье, где один из родителей страдает аниридией, а другой нормален, если известно, что у больного родителя эту аномалию имел только отец?

**Задача 10.** Гипофосфатемия наследуется как аутосомный рецессивный признак. Какова вероятность рождения детей больными в семье, где один из родителей гетерозиготен, а другой гомозиготен по этому признаку?

**Задача 11.** Детская форма амавротической семейной идиотии (Тэй-Сакса) наследуется как аутосомный рецессивный признак и заканчивается обычно смертельным исходом к 4 – 5 годам. Первый ребенок в семье умер от анализируемой болезни в то время, когда должен родиться второй.

Какова вероятность того, что второй ребенок будет страдать той же болезнью?

**Задача 12.** Плече-лопаточно-лицевая форма миопатии наследуется как доминантный аутосомный признак. Какова вероятность заболевания детей в семье, где оба родителя страдают этой аномалией (оба гетерозиготны).

**Задача 13.** Альбинизм наследуется у человека как аутосомный рецессивный признак. В семье, где один из супругов альбинос, а другой нормален, родились разнояйцовые близнецы, один из которых нормален в отношении анализируемой болезни, а другой альбинос. Какова вероятность рождения следующего ребенка альбиносом?

**Задача 14.** Ахондроплазия передается как доминантный аутосомный признак. В семье, где оба супруга страдают ахондроплазией, родился нормальный ребенок. Какова вероятность того, что следующий ребенок будет тоже нормальным?

**Задача 15.** Отсутствие малых коренных зубов наследуется как доминантный аутосомный признак. Какова вероятность рождения детей с аномалией в семье, где оба родителя гомозиготны по анализируемому признаку?

**Задача 15.** Мать с I группой крови имеет ребенка с I группой крови. Установите возможные группы крови отца.

**Задача 16.** У матери I группа крови, у отца IV. Какая группа крови может быть у детей?

**Задача 17.** У мальчика I группа крови, а у его сестры IV. Определите группы крови родителей.

**Задача 18.** Если кареглазый (доминант) мужчина – левша (рецессив) женился на голубоглазой женщине, лучше владеющей правой рукой, чем левой, и у них родился голубоглазый ребенок левша, то, что можно сказать о генотипе матери, отца и ребенка?

**Задача 19.** Если отец глухонемой (рецессивный признак) с белым локоном надо лбом (доминантный признак), мать здорова и не имеет белой пряди, а ребенок родился глухонемой и с белым локоном надо лбом, то можно ли сказать, что он унаследовал признаки отца?

**Задача 20.** Отец с курчавыми волосами (доминантный признак) и без веснушек, а мать с прямыми волосами и с веснушками (доминантный признак) имеют троих детей. Все дети имеют веснушки и курчавые волосы. Напишите генотипы родителей и детей.

**Задача 21.** Если женщина с веснушками и волнистыми волосами, отец, который не имел веснушек и имел прямые волосы, выходит замуж за мужчину с веснушками и прямыми волосами (оба его родителя имели такие же признаки), то какие дети у них могут быть?

**Задача 22.** У человека близорукость (М) доминирует над нормальным зрением, а карие глаза (В) над голубыми. У близоруких кареглазых родителей родился ребенок с голубыми глазами. Установить генотипы всех троих членов семьи.

**Задача 23.** У человека наличие в эритроцитах антигена резус-фактор (фенотип Rh<sup>+</sup>) обусловлено доминантным геном - D. Его аллель d обуславливает отсутствие этого антигена (фенотип Rh<sup>-</sup>). Ген I группы крови (I<sup>0</sup>) рецессивен в отношении генов II группы (I<sup>A</sup>) и третьей (I<sup>B</sup>). Два последних аллеля кодоминантны, и их сочетание (I<sup>A</sup>I<sup>B</sup>) обуславливает IV группу крови.

а) Генотип мужа ddI<sup>A</sup>I<sup>0</sup>, жены DdI<sup>B</sup>I<sup>B</sup>. Какова вероятность рождения резус-положительного ребенка IV группы?

б) В брак вступают женщина с отрицательным резус-фактором и I группой крови и мужчина с положительным резус-фактором и IV группой крови. Определите вероятность иммунного конфликта у детей и возможную группу крови при этом, если известно, что у матери мужа кровь была резус-отрицательная.

**Задача 24.** У одной из сестер-близнецов с III группой крови наблюдался признак матери - врожденное отсутствие резцов. У второй сестры аномалия развития зубов отсутствовала, группа ее крови - II. У обоих родителей была IV группа крови. Относятся сестры к однойцевым близнецам или разнояйцевым близнецам? Определить генотипы членов семьи.

**Задача 25.** В брак вступают кареглазые, имеющие веснушки люди (признаки доминантные), у них родился голубоглазый и без веснушек сын. Определите вероятность рождения следующего ребенка, похожего на родителей.

**Задача 26.** Составьте родословную по данным анамнеза. Пробанд – больная шизофренией женщина. Ее брат и сестра здоровы. Отец пробанда здоров. Со стороны отца имеются следующие родственники: больной шизофренией дядя и две здоровые тетки, одна из них имеет троих здоровых детей, вторая - здорового сына. Дед и бабка со стороны отца здоровы. Сестра бабки болела шизофренией. Мать пробанда, дядя, дед и бабка с материнской стороны здоровы. У дяди два здоровых ребенка. Составьте родословную, определите по какой линии передается предрасположение к болезни?

**Задача 27.** Составьте родословную больного эпилепсией мужчины. Родители пробанда, его брат и сестра – здоровы. Две тетки по линии матери здоровы: обе замужем и имеют по одному здоровому ребенку. Дед и бабка по материнской линии здоровы. По отцовской линии: дед, бабушка и тетки здоровы. Дети дяди (сын и дочь) - здоровы. У тетки – сын больной эпилепсией. Составив родословную, определите, по какой линии передается предрасположенность к болезни?

Задача 28. Составьте родословную семьи со случаем врожденной катаракты. Пробанд – мужчина, страдающий катарактой, которая была также у матери и деда по материнской линии. Дядя, тетка со стороны матери и три двоюродных брата от дяди здоровы. Отец пробанда, тетка по отцовской линии, а также дед и бабка со стороны отца – здоровы. Жена пробанда, ее сестра, два ее брата и родители жены здоровы. Из двух детей пробанда, сын здоров, а дочь страдает врожденной катарактой.

а) Составив родословную (четыре поколения), определите тип наследования болезни в этой семье.

б) Укажите генотипы тех членов семьи, у которых генотип может быть установлен достоверно.

Задача 29. Пробанд – нормальная женщина – имеет пять сестер, две из которых однайцовые близнецы, две – двуяйцовые близнецы. Все сестры имеют шесть пальцев на руке. Мать пробанда нормальна, отец – шестипалый. Со стороны матери все предки нормальны. У отца два брата и четыре сестры – все пятипалые. Бабушка по линии отца шестипалая. У нее было две шестипалые сестры и одна пятипалая. Дедушка по линии отца и все его родственники нормально пятипалые.

Определите вероятность рождения в семье пробанда шестипалых детей при условии, если она выйдет замуж за нормального мужчину.

ПРИЛОЖЕНИЯ. Генетические термины (Бочков Н.П.)

**Аберрация хромосомная** (или хромосомная аномалия) – обобщенное название любого из типов хромосомных мутаций: делений, транслокаций, инверсий, дупликаций. Иногда обозначают и геномные мутации (анеуплоидии, трисомии и т.д.).

**Аллель** – одна из двух или более альтернативных форм гена, каждая из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов.

**Аллельные гены** – располагаются в одинаковых локусах гомологичных хромосом и отвечают за наследование одного признака

**Амниоцентез** – прокол амниотического мешка с целью получения амниотической жидкости.

**Амплификация** – увеличение числа копий определенного фрагмента ДНК.

**Анеуплоидия** – измененный набор хромосом, в котором одна или несколько хромосом из обычного набора или отсутствуют, или представлены дополнительными копиями.

**Ассортативные браки** – браки, при которых выбор брачного партнера по одному или нескольким признакам неслучаен.

**Аутосома** – любая неполовая хромосома. У человека имеется 22 пары аутосом.

**Аутосомно-доминантное наследование** – тип наследования, при котором одного мутантного аллеля, локализованного в аутосоме, достаточно, чтобы болезнь (или признак) могла быть выражена.

**Аутосомно-рецессивное наследование** – тип наследования признака или болезни, при котором мутантный аллель, локализованный в аутосоме, должен быть унаследован от обоих родителей.

**Биопсия хориона** – процедура, осуществляемая на 7-11-й недели беременности, с целью получения клеток для пренатальной диагностики.

**Блот-гибридизация по Саузерну** – идентификация участка ДНК, содержащего искомую нуклеотидную последовательность, путем гибридизации разделенных гель-электрофорезом и фиксированных на твердом матриксе фрагментов ДНК с меченым комплементарным ДНК-зондом.

**Вектор** – материал, применяемый для переноса в клетку генетической информации. Наиболее часто применяют вирусы (ретровирусы, аденовирусы и др.) Возможно применение синтетических конструкций.

**Вектор для клонирования** – любая небольшая плазмида, фаг или ДНК-содержащий вирус животных, в которые может быть встроена чужеродная ДНК.

**Врожденные болезни** – болезни, имеющиеся при рождении.

**Гамета** – зрелая половая клетка.

**Гаплоидный** – содержащий одинарный набор хромосом.

**Гаплотип** – комбинация конкретных аллелей сцепленных локусов (генов) на одной хромосоме.

**Гемизиготность** – состояние организма, при котором какой-то ген представлен в одной хромосоме.

**Гемизиготный организм** – называют диплоидный организм, у которого имеется только одна аллель данного гена или один сегмент хромосомы вместо обычных двух.

**Ген** – участок молекулы ДНК, который хранит информацию о структуре одного белка либо функциональной РНК. Последовательность нуклеотидов в ДНК, которая обуславливает определенную функцию в организме или обеспечивает транскрипцию другого гена.

**Генетическая ассоциация** – достоверная взаимосвязь между заболеванием и определенным аллелем изучаемого гена.

**Генетический маркер** – полиморфный участок ДНК строго определенной локализации, разные аллели которого позволяет дифференцировать различные по происхождению хромосомы и анализировать их сегрегацию в родословной.

**Генетический риск** – вероятность появления определенного наследственного заболевания.

**Генная инженерия** – совокупность приемов, методов и технологий получения рекомбинантных РНК и ДНК, выделения генов из организма (клеток), осуществления манипуляций с генами и введения их в другие организмы.

**Генная терапия (генотерапия)** – введение генетического материала (ДНК или РНК) в клетку, функцию которой (или функцию организма) изменяет данный ген.

**Генодиагностика (ДНК-диагностика)** – совокупность методов по выявлению мутаций, приводящих к наследственной патологии.

**Генокопия** – клинический синдром, манифестирующий под маской известного наследственного заболевания с установленной генетической природой, но обусловленный мутацией в другом гене (локусе).

**Геном** – полная последовательность ДНК организма; общая генетическая информация, содержащаяся в клетках организма, или генетический состав клетки. Термин «геном» иногда употребляют для обозначения гаплоидного набора хромосом.

**Генотип:** 1) набор генов индивида или вся генетическая информация организма; 2) конкретная пара аллелей, которые индивид имеет в данном участке генома. Совокупность генов, полученных от родителей.

**Гетерозигота** – клетка (или организм,) содержащая два различных аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

**Гетерозиготный организм** – организм, имеющий две различные формы данного гена (разные аллели: Аа) в гомологичных хромосомах.

**Гетероплазмия** – наличие в клетках нормальных и мутантных молекул митохондриальной ДНК.

**Гетерохроматин** – бедная генами область хромосомы (иногда даже целая хромосома), имеющая плотную компактную структуру в интерфазе.

**Гибридизация** (ренатурация) – взаимодействие комплементарных цепей ДНК, (или ДНК и РНК), приводящее к образованию двухцепочечной молекулы.

**Гибридизация *in situ*** – гибридизация между денатурированной ДНК клеток на предметном стекле и меченной радионуклидами или иммунофлюоресцентными соединениями одноцепочечной РНК или ДНК.

**Голандрическое наследование** – наследование, сцепленное с Y-хромосомой.

**Гомозигота** – клетки (или организма), содержащая два одинаковые аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

**Гомозиготный организм** – организм, имеющий две одинаковые формы данного гена (одинаковые аллели: АА, аа) в гомологичных хромосомах.

**Гомологичные хромосомы** – приблизительно одинаковой длины, с одинаковым положением центромеры, их гены в идентичных локусах представляют собой аллельные гены. Хромосомы, одинаковые по набору составляющих их генов.

**Гомоплазмия** – наличие в клетках одного вида митохондриальной ДНК (нормальной или мутантной).

**Группа сцепления** – все гены, локализованные в одной хромосоме.

**Делеция** – тип хромосомной мутации, при которой утрачивается участок хромосомы; тип генной мутации, при которой выпадает участок молекулы ДНК.

**Денатурация** – переход молекулы ДНК из двухцепочной формы в одноцепочечную вследствие разрыва водородных связей между комплементарными основаниями.

**Диплоидный** – содержащий двойной набор хромосом.

**ДНК-полимераза** – фермент, осуществляющий комплементарный синтез (репликацию) ДНК.

**Домен** – участок аминокислотной последовательности белка, связанный с определенной функцией.

**Доминантный признак** – преимущественное проявление только одного аллеля в формировании признака у гетерозиготного организма.

**Дрейф генов** – изменение частот генов в ряду поколений, обусловленное случайными событиями митоза, оплодотворения и размножения.

**Дупликация** – тип хромосомной мутации, при которой удвоен какой либо участок хромосомы; тип генной мутации, при которой удвоен какой либо участок ДНК.

**Зонд генетический** – которой отрезок ДНК или РНК (16–30 п.н) известной структуры или функции, меченный каким-либо радиоактивным или флюоресцентным соединением.

**Иммунофлюоресцентные зонды** – см. Зонд генетический.

**Импринтинг геномный** (генный или хромосомный) – механизм, с помощью которого различается активность гомологичных генов (или участков хромосом) у индивида в зависимости от хромосомы, унаследованной от матери или отца.

**Инбредные браки** – браки между кровными родственниками II и других степеней родства.

**Инверсия** – тип хромосомной мутации, при которой последовательность генов в участке хромосом изменена на обратную; тип генной мутации, при которой в определенном участке ДНК последовательность оснований изменена на обратную.

**Интрон** – сегмент ДНК в гене, не содержащий информацию о структуре белкового продукта гена.

**Информативная семья** – семья с наследственным заболеванием, в которой имеется достаточное число больных и здоровых родственников из разных поколений (информативные мейозы), что позволяет оценивать расхождение признаков в изучаемой родословной при анализе генетического сцепления.

**Кариотип** – хромосомный набор клетки или организма. Совокупность хромосом в ядре соматической клетки. Генетический паспорт, который не меняется в течении всей жизни. В норме у человека 46 хромосом (по 23 хромосомы от каждого из родителей).

**Картирование** – определение локализации гена на хромосоме:

**генетическое** – определение расположения изучаемого гена по отношению к другим генам в определенной хромосомной области;

**физическое** – установление точной последовательности сайтов (см.) и физического расстояния между ними (исчисляемого в парах оснований) в изучаемой хромосомной области.

**Клон** – генетически однородное потомство одной клетки.

**Клонирование гена** – получение необходимого числа (миллионов) идентичных копий определенного участка ДНК с использованием для этих целей микроорганизмов.

**Кодоминантные аллели** – аллели, каждый из которых проявляется в гетерозиготе (например, группа крови по системе АВО).

**Кодон** – элементарная единица генетического кода, состоящая из трех рядом находящихся оснований, обеспечивающих включение одного аминокислотного остатка в полипептидную цепь, либо сигнал начала или завершения транскрипции.

**Компauнд-гетерозиготность** – состояние организма, при котором один и тот же локус на гомологичных хромосомах представлен разными мутантными аллелями.

**Комплементарная ДНК** (кДНК) – последовательность ДНК, полученная с помощью обратной транскриптазы с информационной РНК.

**Комплементарность** – способность нуклеотидов образовывать пары по правилу А-Т, С-Г в результате формирования водородных связей между ними в двухцепочечной молекуле ДНК или в гибридной молекуле ДНК/РНК.

**Кордоцентез** – процедура взятия крови из пупочной вены плода.

**Коэффициент инбридинга** – вероятность того, что у одного индивида два аллеля в данном локусе происходят от одного предка.

**Кроссинговер** – обмен участками между гомологичными (не сестринскими!) хроматидами в процессе мейозе.

**Лайонизация** – случайная инактивация одной из двух Х-хромосом в женской соматической клетке, благодаря которой обеспечивается сбалансированность генетического материала у индивидов мужского и женского пола.

**Лизосомные болезни** – группа наследственных болезней с унаследованной недостаточной продукцией лизосомных ферментов.

**Липосомы** – сферические частицы, искусственно получаемые на основе бимолекулярного слоя липидов.

**Локус** – позиция гена на хромосоме. Область локализации определенного генетического элемента на хромосоме.

**Маркер** – аллель (или признак), наследование которого прослеживается в потомстве.

**Мейоз** – два последовательных (1-е и 2-е) деления ядра зародышевой (половой) клетки при одной цикле репликации, в результате чего образуются гаплоидные клетки.

**Миссенс-мутации** – см. Мутация.

**Митохондриальное наследование** – наследование признаков, передаваемых через ДНК митохондрий.

**Множественные аллели** – наличие в популяции (или у вида) более двух аллели одного и то же локуса.

**Мозаик** – индивид, у которого есть клетки с различными хромосомными наборами.

**Мозаицизм** – наличие у индивида клеток с двумя и более вариантами хромосомных наборов или генных мутаций.

**Моносомия** – состояние клетки, при котором какая-либо хромосома представлена в единственном числе, а не парой гомологичных хромосом.

**Морфогенетические варианты врожденные** (микроаномалии развития, признаки или стигмы дисэмбриогенеза) – отклонения в развитии, выходящие за пределы нормальных вариаций, но не нарушающие функции органа.

**Мультифакториальные болезни** – болезни, которые развиваются в результате взаимодействия определенных комбинации аллелей разных локусов и специфических воздействий факторов окружающей среды.

**Мутант** – организм, несущий мутантный аллель.

**Мутация** – изменение в наследственных структурах (ДНК, ген, хромосома, геном):

*генная* – изменение последовательности нуклеотидов в определенном участке молекулы ДНК;

*геномная* – изменение числа хромосом (кратное гаплоидному – полиплоидия, некратное – анеуплоидия);

*хромосомная* – любое нарушение структуры хромосом (делеция, дупликация, инверсия, транслокация).

**Наследственная болезнь** – болезнь, для которой этиологическим фактором является генная, хромосомная или генная мутация.

**Наследуемость** – часть общей фенотипической изменчивости, обусловленной генетическими факторами.

**Неравновесное сцепление** – неслучайное распределение частот аллелей генетических маркеров в исследуемой группе лиц по сравнению с общей популяцией.

**Нонсенс-мутации** – см. Мутация.

**Норма реакции** – границы выраженности фенотипов при одном и том же генотипе в различных условиях среды.

**Носитель** – индивид, имеющий одну копию гена, который обуславливает рецессивную болезнь, и одну копию нормального аллеля.

**Обратная транскриптаза** – фермент, осуществляющий перевод молекулы мРНК в молекулу кДНК (обратная транскрипция).

**Однонуклеотидный полиморфизм (SNP)** – варианты последовательностей ДНК у разных людей с вовлечением одной пары оснований, встречающиеся в популяции с частотой более 1%.

**Олигозонд** – короткий участок ДНК (16–30 п.н.), гибридизация с которым выявляет замену отдельных пар оснований.

**Олигонуклеотид** – короткая однонитевая молекула ДНК и РНК (16–30 п.н.).

**Онкоген** – ген, принимающий участие в позитивном контроле клеточного цикла; повышение экспрессии онкогенов играет важную роль в развитии опухолей.

**Панмиксия** – случайный подбор лиц, вступающих в брак, в пределах всей популяции.

**Пенетрантность** – частота проявления фенотипа (признака или болезни), детерминированного доминантным аллелем или рецессивным аллелем, но в гомозиготном состоянии.

**Пероксисомные болезни** – наследственные болезни обмена веществ, обусловленные нарушением биогенеза или функции пероксисом.

**Плейотропность** – влияние одного гена на развитие двух фенотипических признаков или более.

**Полигенные признаки** – признаки, обусловленные многими генами, каждый из которых оказывает лишь небольшое влияние на степень экспрессии данного признака.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР)** – метод циклического синтеза *in vitro* огромного числа копий строго определенного участка ДНК длиной от десятков до нескольких тысяч пар оснований:

**количественная** – реакция, по результатам которой оценивается количественный выход продуктов амплификации с помощью соответствующих сканирующих устройств;

**мультиплексная (мультипраймерная)** – одновременная амплификация в одной реакции нескольких участков исследуемого гена;

**обратнотранскриптазная** – реакция, в которой матрицей служат молекулы кДНК.

**Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ)** – участки ДНК разной длины после обработки ДНК определенной рестриктазой.

**Полиплоид** – клетка (ткань или организм), имеющая 3 хромосомных набора или более.

**Половые хромосомы** – хромосомы, определяющие пол индивида (у человека X- и Y-хромосомы).

**Потеря гетерозиготности** – возникновение мутации или делеции в соматической клетке в том локусе гомологичной хромосомы, по которому организм гетерозиготен.

**Праймер** – олигонуклеотид, выполняющий роль «затравки» и иницирующий синтез полинуклеотидной цепи на ДНК– или РНК–матрице.

**Предрасположенность генетическая** – комбинация аллелей разных локусов, predisposing к более раннему возникновению заболеваний под влиянием факторов окружающей среды и более тяжелому их течению.

**Пренатальная диагностика** – диагностика наследственных болезней или других нарушений в период внутриутробного развития.

**Признак** – морфологическое, физиологическое, биохимическое и т.д. свойство организма или особенность строения на любом уровне организации.

**Пробанд** – лицо, с которого начинается сбор родословной.

**Прогностическое (предсказательное) ДНК-тестирование** – проведение ДНК-анализа у клинически здорового человека с целью установить его генетический статус, который может привести к развитию наследственной болезни или болезни с наследственной предрасположенностью.

**Промотор** – регуляторный участок гена, с которым связывается РНК-полимераза перед началом транскрипции.

**Просеивание** – см. Скрининг.

**Протеом** – полный набор белков, кодируемых геномом.

**Процессинг РНК (созревание РНК)** – процесс превращения первичного РНК-транскрипта в молекулу зрелой мРНК путем удаления нитронов и полиаденилирования.

**Псевдоген** – участок ДНК, очень сходный по последовательности оснований с известным геном, но не выполняющий такую функцию либо из-за потери сигнализации трансляции (промоторной последовательности), либо несущий мутацию, которая предотвращает трансляцию.

**Рекомбинантная ДНК** – молекула ДНК, «собранная» в пробирке при использовании сегментов ДНК из двух различных источников.

**Ренатурация** – см. Гибридизация.

**Репарация** – исправление повреждений в молекуле ДНК и восстановление ее нативной первичной структуры.

**Рестриктаза (рестрикционная эндонуклеаза)** – фермент бактериального происхождения, распознающий специфическую нуклеотидную последовательность длиной от 4 до 10 пар оснований и разрезающий двунитевую молекулу ДНК в этом месте.

**Рестрикционный анализ** – метод анализа ДНК с использованием рестрикционных эндонуклеаз.

**Рецессивность** – свойство (признак) соответствующего аллеля проявляться только в гомозиготном состоянии.

**Рецессивный признак** – неучастие аллеля в формировании признака у гетерозиготного организма.

**РНК-полимераза** – фермент, осуществляющий синтез РНК на ДНК-матрице.

**Родословная** – схема, показывающая родство между членами одной семьи в ряду поколений.

**Сайт** – определенное место (позиция) в молекуле ДНК:

**рестрикции** – специфическая нуклеотидная последовательность длиной 4-10 п.н., распознаваемая рестриктазой;

**сплайсинга** – специфическая нуклеотидная последовательность на границе между экзоном и интроном, играющая сигнальную роль для правильного протекания сплайсинга.

**Сантиморганда (сМ)** – единица генетического расстояния между локусами; 1 сМ соответствует частоте рекомбинационных событий между локусами в 1% случаев (эквивалентна в среднем примерно 1 млн пар оснований).

**Секвенирование** – определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК или последовательности аминокислот в молекуле белка.

**Семейные болезни** – болезни, наблюдающиеся у нескольких членов семьи в одном или нескольких поколениях.

**Сибсы** – братья и сестры.

**Скрининг (просеивание)** – обследование больших групп людей на какие-либо состояния (болезни или носительство) с целью активной профилактики болезней; выявление не диагностированной / ранее болезни с помощью простых методов, дающих быстрый ответ.

**Сплайсинг** – процесс удаления интронов и объединения экзонов в зрелую мРНК.

**Стоп-кодон** – нуклеотидный триплет, являющийся сигналом окончания трансляции.

**Сцепление генов** – совместная передача генов (признаков).

**Тандемные повторы** – множественные и расположенные друг за другом копии определенной последовательности ДНК, число которых варьирует у разных индивидов (варьирующее число тандемных повторов – англ. VNT R):

**динуклеотидные** – из 2 нуклеотидов (обычно CA); используются в качестве генетических маркеров;

**тринуклеотидные** – из 3 нуклеотидов; увеличение их числа (экспансия) приводит к наследственным болезням нервной системы (динамические мутации).

**Тельца Барра** – половой хроматин.

**Терапия генная** – лечение болезней, заключающееся в переносе в геном клетки определенных генов.

**Трансген** – ген, переносимый в клетку при генной терапии; включают в состав вектора.

**Трансгенные организмы** – животные, растения, микроорганизмы, вирусы, генетическая программа которых изменена с помощью методов генной инженерии.

**Трансгенез** – процедура (или процесс) передачи дополнительной чужеродной генетической информации в организм, клетку.

**Трансдукция** – введение в клетку гена и как следствие изменение ее генома.

**Транскрипция** – считывание наследственной информации при экспрессии гена.

**Транслокация** – хромосомная мутация с изменением положения сегмента хромосомы.

**Трансляция** – передача наследственной информации; синтез белковой молекулы или перевод последовательности оснований мРНК в последовательность аминокислот в полипептидной цепи.

**Трисомия** – добавочная хромосома в кариотипе диплоидного организма; вид полисомии, при котором имеются 3 гомологичные хромосомы (индивид с трисомией называется трисомиком).

**Фактор транскрипции** – белок, связывающийся с регуляторной областью гена и регулирующий его экспрессию.

**Фармакогенетика** – раздел медицинской генетики, изучающий наследственность в реакциях организма на лекарства.

**Фармакогеномика** – создание новых типов лекарств на основе геномной информации; предсказание возможных ответов организма на лекарства на основе анализа генома.

**Фенокопия** – клинический синдром, сходный по проявлениям с наследственным заболеванием, но имеющий негенетическую природу.

**Фенотип** – признаки, проявляющиеся в результате действия генов в определенных условиях среды. Внешнее проявление свойств организма, зависящих от его генотипа и факторов окружающей среды.

**Фетоскопия** – процедура, позволяющая визуально обследовать плод в матке при помощи волоконно-оптической техники.

**Фетотерапия (плодная терапия, пренатальная терапия)** – лечение плода до рождения.

**Хромосома** – это упакованная при помощи специализированных белков молекула ДНК

**Хромосомная мутация (абберация)** – изменение в структуре хромосомы.

**Хромосомный набор** – совокупность хромосом в ядре гаметы, зиготы или соматической клетки.

**X-сцепленное наследование** – тип наследования признаков, гены которых локализованы в X-хромосоме.

**Эксон** – отдельный фрагмент прерывистого гена, сохраняющийся в зрелой РНК.

**Экспансия триплеклеотидных повторов** – патологическое увеличение числа копий внутригенных тандемных последовательностей, состоящих из 3-х нуклеотидов; этот тип мутаций называют также динамическими мутациями.

**Экспрессивность** – степень фенотипической выраженности (проявления) генетически детерминированного признака.

**Экспрессируемая короткая последовательность** (англ. expressed sequence tag – EST) – короткая последовательность (100-500 п.н.) обычно из одного конца клонированной ДНК; используется для идентификации генов, альтернативного сплайсинга и распределения транскриптов в тканях.

**Экспрессия гена** – активизация транскрипции гена, в процессе которой на смысловой нити ДНК синтезируется мРНК.

**Электропорация** – процедура переноса чужеродной ДНК в клетки.

**Эуплоидия** – наличие у индивида полных наборов хромосом.

**Эухроматин** – богатые генами участки хромосом.

**Эффект основателя** – высокая частота идентичных локусов как результат наследования от единого предка.

**Эффект положения (гена)** – изменение экспрессии гена при его переносе из нормального хромосомного окружения в новое (например, в область гетерохроматина).

### Признаки дисморфогенеза

**Агенезия (аплазия)** – полное врожденное отсутствие органа или его части.

**Акромикрия** – непропорционально маленькие кисти и стопы.

**Акроцефалия** («башенный» череп) – череп с высоким лбом, сглаженными надбровными и височными выступами вследствие преждевременного закрытия венечного и затылочного швов.

**Алопеция** – полное или частичное отсутствие волос на голове.

**Аниридия** – отсутствие радужной оболочки.

**Анодонтия** – отсутствие постоянных зубов.

**Анонихия** – врожденное отсутствие любого числа ногтей.

**Анофтальмия** – врожденное отсутствие глазного яблока.

**Антимонголоидный разрез глаз** – наружные углы глаз располагаются ниже внутренних.

**Арахнодактилия** (паукообразные пальцы) – узкая длинная ладонь с длинными пальцами.

*Артрогрипоз* – множественные врожденные контрактуры суставов.

*Ателия* – отсутствие сосков.

*Атрезия* – полное отсутствие канала или естественного отверстия.

*Афакия* – отсутствие хрусталика.

*Блефарофимоз* – короткая и узкая глазная щель.

*Брахидактилия* – укорочение пальцев рук или ног.

*Витилиго* – очаговая депигментация кожи.

*Вормиевы косточки* – вставочные косточки в черепе.

*Гетерохромия радужки* – неодинаковый цвет различных участков радужки.

*Гиперодонтия* – наличие сверхкомплектных зубов.

*Гипертелоризм* – широко расставленные глаза (оцениваются по межорбитальному индексу: в числителе – расстояние между орбитами в сантиметрах, умноженное на 100; в знаменателе – окружность головы в сантиметрах. При гипертелоризме межорбитальный индекс более 6,8).

*Гипотрихоз* – замена пушковых волос грубыми пигментированными волосами.

*Гиподонтия* – уменьшенное число зубов по сравнению с возрастной нормой.

*Гипоплазия* – недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом относительной массы или размера.

*Гипоспадия* – нижняя расщелина уретры со смещением наружного отверстия мочеиспускательного канала.

*Гипотелоризм* – близко расположенные глаза; межорбитальный индекс менее 3,8 (см. Гипертелоризм).

*Гипотрихоз* – редкие волосы вследствие недостаточного их роста.

*Гирсутизм* – чрезмерное оволосение по мужскому типу у женщин.

*Диастема* – промежуток между верхними или нижними центральными резцами 3 мм и более.

*Дискория* («кошачий глаз») – щелевидный зрачок.

*Дистихиаз* – двойной ряд ресниц.

*Долихостеномелия* – длинные тонкие конечности.

*Изодактилия* – примерно равная длина II, III, IV и V пальцев.

*Камптодактилия* – сгибательная контрактура в межфаланговых суставах пальцев кисти.

«*Карний рот*» – рот с опущенными углами рта и дугообразной верхней губой.

*Клинодактилия* – латеральное или медиальное искривление пальца.

*Клювовидный нос* – нос в виде птичьего клюва.

*Колобома радужки* – щелевидный дефект радужной оболочки глаза.

*Конская стопа (pes equinus)* – контрактура голеностопного сустава, при которой стопа фиксирована в положении чрезмерного подвешенного сгибания.

*Короткий мизинец (симптом Дюбуа)* – конец мизинца не достигает складки концевой фаланги IV пальца.

*Краниостеноз* – уменьшение объема черепа с задержкой развития головного мозга вследствие преждевременного закрытия швов.

*Крипторхизм* – отсутствие одного или обоих яичек в мошонке, обусловленное задержкой их внутриутробного перемещения из забрюшинного пространства. Яички могут располагаться в паховом канале или в брюшной полости.

*Крыловидные складки (птеригии)* – вертикальные кожные складки на боковых поверхностях шеи.

*Лагофталм* – неполное смыкание век.

*Макрогlossия* – увеличенный язык.

*Макроорхизм* – увеличенные яички.

*Макросомия* – чрезмерно увеличенные размеры и масса тела.

*Макростомия* – чрезмерно широкая ротовая щель.

*Макротия* – увеличенные ушные раковины.

*Макрофаллос* – увеличенный половой член.

*Макроцефалия* – череп, увеличенный более чем на 10% возрастной нормы.

*Микрогения* – уменьшенная нижняя челюсть.

*Микрогlossия* – уменьшенный язык.

*Микрогнатия* – уменьшенная верхняя челюсть.

*Микромелия* – укороченные конечности, имеющие все сегменты.

*Микроорхизм* – уменьшенные яички.

*Микросомия* – чрезмерно уменьшенные размеры и масса тела.

*Микростомия* – уменьшенная ротовая щель.

*Микротия* – уменьшенные размеры ушной раковины.

*Микрофаллос* – уменьшенный половой член.

*Микрофтальмия* – уменьшенные размеры глазного яблока.

*Микроцефалия* – череп, уменьшенный более чем на 10% по сравнению с возрастной нормой.

*Монголоидный разрез глаз* – наружные углы глаз располагаются выше внутренних.

«*Мыс вдовы*» – клиновидный рост волос на лбу.

*Оксицефалия* – асимметричная акроцефалия (см.) или смещение «башни» черепа в одну сторону.

- Олигодактилия** – уменьшение числа пальцев на кистях или стопах.
- Палатосхиз** – расщелина нёба.
- «Папиросные» рубцы** – рубцы, напоминающие папиросную бумагу.
- Пахионихия** – утолщение ногтей.
- Пилонидальная ямка** (сакральный синус) – слепо заканчивающийся канал в межъягодичной складке у копчика.
- Плагиоцефалия** – асимметрия правой и левой сторон черепа.
- Платицефалия** – череп с плоским сводом.
- Полая стопа** (*pes excavatus*) – чрезмерно высокий свод стопы.
- Полидактилия постаксиальная** – дополнительные пальцы со стороны V пальца кисти или стопы.
- Полидактилия преаксиальная** – дополнительные пальцы со стороны I пальца кисти или стопы.
- Полителия** – избыточное число сосков.
- Поперечная ладонная складка** («обезьянья» складка) – поперечная борозда, идущая через всю ладонь.
- Преаурикулярные папилломы** – доброкачественные опухоли в виде сосочков впереди ушной раковины.
- Преаурикулярные фистулы (ямки)** – слепо оканчивающиеся ходы перед ушной раковиной (рудимент I жаберной дуги).
- Прогения** – выступающая нижняя челюсть.
- Прогнатия** – выдвинутая вперед верхняя челюсть.
- Птоз** – опущение века или внутренних органов.
- Пяточная стопа** (*pes calcaneus*, выступающая пятка) – контрактура голеностопного сустава с фиксацией стопы в положении разгибания.
- Расщелина позвоночника** (*spina bifida*) – неполное закрытие позвоночного канала.
- Ретрогнатия** – смещение верхней челюсти назад.
- Сандалевидная щель** – большой промежуток между I и II пальцами стопы.
- Седловидный нос** – впадина в средней части спинки носа с выступающими вперед ноздрями из-за недоразвития костной части носовой перегородки.
- Синдактилия кожная или костная** – частичное или тотальное сращение пальцев.
- Синофрив** – рост бровей над переносьем, создающий объединенную линию бровей (слившиеся или сросшиеся брови).
- Скафоцефалия** (ладьеобразный череп) – удлиненный череп с выступающим гребнем на месте преждевременно закрытого сагиттального шва.
- Стопа-качалка** – стопа с плосковыпуклой подошвенной поверхностью и выступающей кзади пяткой.

*Стрии* – линейные полосы истонченной кожи.

*Телекант* – латеральное смещение внутренних углов глазных щелей при нормально расположенных орбитах и глазных яблоках.

*Тригоцефалия* – расширение черепа в затылочной и сужение в лобной части.

*Тристихиаз* – тройной ряд ресниц.

*Уздечка языка короткая* – укорочение или прикрепление уздечки в области кончика языка, приводящее к ограничению его подвижности.

*Фильтр* – расстояние от нижней точки носовой перегородки до красной каймы верхней губы.

*Череп в форме трилистника* – высокий выбухающий лоб, плоский затылок, выпячивание височных костей с вдавлением в местах их соединения с теменными костями.

*Шалевидная мошонка* – мошонка, окружающая валиком спинку полового члена.

*Экзофтальм* – смещение глазного яблока вперед с расширением глазной щели.

*Эктродактилия* – клешневидные кисти или стопы из-за отсутствия одного или нескольких пальцев.

*Энофтальм* – смещение глазного яблока назад; более глубокое, чем в норме, расположение глазного яблока в глазнице.

*Эпикант* – вертикальная кожная складка, прикрывающая внутренний угол глазной щели.

*Эписпадия* – верхняя расщелина уретры.

## Библиографический список

### Основная литература:

1. Бочков Н. П. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 592 с.
2. Биология: в 2 кн. кн.1 / В. Н. Ярыгин, В. И. Васильева [и др.] ; под ред. акад. РАМН проф. В. Н. Ярыгина. - 6-е изд., стеротип. - М. : Высшая школа, 2004. - 334 с.
3. Гинтер, Е. К. Медицинская генетика: учебник / Е. К. Гинтер. - Москва: МИА, 2003. - 448 с. : ил. - ( Учеб. лит. для мед. вузов ).
4. Муминов, Т. А. Основы молекулярной биологии: курс лекций: учебник / Т. А. Муминов, Е. У. Куандыков. - Алматы : Эверо, 2009. - 208 с.
5. Медицинская биология и генетика / под ред. Е. У. Куандыкова Алматы, 2004. - 444 с.
6. Мушкамбаров Н. Н. Молекулярная биология: учебное пособие для студ. мед. вузов / Н. Н. Мушкамбаров, С. Л. Кузнецов. - Москва: МИА, 2003. - 544 с. : ил.
7. Фаллер Д. М. Молекулярная биология клетки [Текст] : руководство для врачей / Д. М. Фаллер, Д. Шилдс ; Пер. с англ. и под общ. ред. акад. И. Б. Збарского. - М. : «БИНОМ-Пресс», 2003. - 272 с. : ил
8. Фаллер Д. М. Молекулярная биология клетки [Текст] : руководство для врачей / Д. М. Фаллер, Д. Шилдс ; пер. с англ. под общ. ред. акад. И. Б. Збарского. - М. : Бном, 2012. - 256 с. : ил.

### Дополнительная литература:

1. Уилсон Дж. Молекулярная биология клетки: сборник задач / Дж. Уилсон, Т. Хант; пер. с англ.- Москва: Мир, 1994. - 520 с. - Режим доступа: <http://rutracker.org>.
2. Казымбет, П. К. Биология: учебное пособие для студ. мед. вузов. Ч.1 / П. К. Казымбет, Э. П. Мироедова. - Астана : [б. и.], 2006. - 268 с. : ил. - (КазГМА).
3. Стамбеков, С. Ж. Генетика: оқу құрал / С. Ж. Стамбеков. - 2-е изд., испр. и доп. - Новосибирск: Наука, 2002. - 463 с.
4. Молекулярная биология клетки: в 3 т. / Б. Альбертс, А. Джонсон., Д. Льюис и др. - Москва - Ижевск: НИЦ Регулярная и хаотическая динамика, 2013. - 808 с. - Режим доступа: <http://www.vipbook.pro>
5. Притчард Дориан Дж. Наглядная медицинская генетика: учебное пособие; пер. с англ. / Дориан Дж. Притчард, Д. Дж. Притчард, Б. Р. Корф; под ред. Н. П. Бочкова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009, -196с.- Режим доступа: <http://bookmix.ru>
6. Alberts et al: Molecular biology of the cell, 5th edition, 2007, Garland, New York and London. - Режим доступа: <http://rutracker.org>.
7. P.H.Raven, G.V.Johnson et al: Biology. 11th edition. - New York: McGraw-Hill Education, 2017. - 1408 p. - Режим доступа: <http://www.twirpx.com>.
8. Watson, James D. Molecular biology of the gene. 2013, Cold Spring Harbor Laboratory Press.- Режим доступа: <https://books.google.ru>.
9. Nalini Chandar, Susan Viselli. Lippincott's Illustrated Reviews: Cell and Molecular Biology. 2010, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins. - Режим доступа: <http://www.ujk.edu.pl>.

**ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ**

1.	A	16.	E
2.	D	17.	D
3.	A	18.	D
4.	C	19.	B
5.	B	20.	C
6.	C	21.	A
7.	B	22.	B
8.	C	23.	D
9.	E	24.	E
10.	B	25.	C
11.	E	26.	C
12.	C	27.	E
13.	E	28.	D
14.	B	29.	A
15.	A	30.	C

Для заметок

Lined writing area with horizontal lines and a small handwritten mark.

Для заметок

A series of approximately 25 horizontal black lines spanning the width of the page, intended for taking notes. The lines are evenly spaced and slightly curved.

Б.С. Мамбетпаева

# **ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ**

*Учебное пособие*

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная.

Печ. листов 9.5. Объем 152 стр.

Тираж 1000 экз.

ИП «Издательство АҚНҰР», 100017  
РК, г. Караганда, ул. Мустафина 2/1

Б.С. Мамбетпаева

# **ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ**

*Учебное пособие*

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная.

Печ. листов 9.5. Объем 152 стр.

Тираж 1000 экз.

ИП «Издательство АҚНҰР», 100017  
РК, г. Караганда, ул. Мустафина 2/1