

М.В. Шилина, Е.П. Боброва

Г Е Н Е Т И К А

Курс лекций

УДК 575 (075.8)
ББК 28.04 я 73

Авторы: кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии, физиологии и валеологии человека УО «ВГУ им. П.М. Машерова» **Шилина М.В.**;
преподаватель кафедры анатомии, физиологии и валеологии человека УО «ВГУ им. П.М. Машерова» **Боброва Е.П.**

Рецензент:— доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии, физиологии и валеологии человека УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова» **Осипович Ж.С.**

В предлагаемом курсе лекций рассматриваются молекулярные и цитологические основы генетики, основные законы наследственности и изменчивости, генетика пола, иммуногенетика, механизмы и причины наследственных заболеваний у человека, проблемы старения и рака. Курс рассчитан на студентов психологических специальностей, аспирантов, преподавателей, специалистов-психологов.

УДК 575 (075.8)
ББК 28.04 я 73

ВВЕДЕНИЕ

Генетика – фундаментальная наука, изучающая процессы преемственности жизни на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях. Генетика (от греч. genesis – происхождение) – наука о законах наследственности и изменчивости организмов и методах управления ими.

Наследственность – это свойство живых организмов сохранять и передавать в ряду поколений характерные для вида особенности строения, функционирования и развития.

Наследование – это процесс передачи наследственной информации от одного поколения организмов другому.

Изменчивость – способность организмов приобретать новые и терять старые признаки под воздействием различных факторов.

Генотип – совокупность ядерных генов организма.

Фенотип – совокупность внешних признаков организма на данном этапе онтогенеза, формирующихся в результате взаимодействия генотипа и внешней среды.

Основной задачей генетики является изучение следующих теоретических проблем:

1 – хранение генетической информации (изучение материальных структур, ответственных за ее хранение);

2 – передача генетической информации (механизм и закономерности) от поколения к поколению;

3 – реализация генетической информации (механизм) в конкретные свойства и признаки организма;

4 – изменение генетической информации (причины и механизм) на разных этапах развития организма.

Генетика призвана решать и практические задачи:

1 – выбор оптимальной системы скрещивания в селекционной работе и наиболее эффективного метода отбора;

2 – управление развитием наследственных признаков;

3 – искусственное получение новых форм животных и растений;

4 – защита наследственности человека от мутагенного действия факторов окружающей среды.

Для изучения наследственности и изменчивости живых систем разработан целый ряд методов, позволяющих проводить исследования на разных уровнях организации.

Гибридологический метод основан на применении системы скрещивания организмов, отличающихся друг от друга по одной, нескольких или многим парам альтернативных (противоположных) признаков с последующим анализом потомства.

Цитологический метод, как правило, применяется одновременно с гибридологическим. С его помощью на клеточном уровне изучают зависимость проявления признаков от поведения хромосом, изменчивости – от состояния хромосомного аппарата и другие аналогичные проблемы.

Биохимические исследования (часто проводят в сочетании с цитогенетическим анализом) позволяют определить локализацию генов, контролирующих синтез специфических белков, выяснить механизмы регуляции генной активности и реализации наследственной информации на молекулярном уровне и т.д.

Популяционный метод применяется для изучения механизмов наследственности и изменчивости на уровне сообществ и групп особей, генетической структуры популяции и характера распределения в них генных частот для определения факторов, влияющих на эти процессы.

Генеалогический метод основан на анализе родословной человека.

Генетика человека использует также близнецовый и онтогенетический методы, методы дерматоглифики и иммуногенетики.

Генетика тесно связана со многими биологическими дисциплинами, и прежде всего, с эволюционным учением, цитологией, молекулярной биологией, селекцией и т.д. Данные генетики имеют также важное значение и для медицины, так как она помогает раскрывать механизмы и природу многих наследственных заболеваний.

Краткий исторический очерк

Материалистические представления о наследственности были высказаны еще в V–IV вв. до н.э. Гиппократом. Он предполагал, что зародышевые продукты родительских особей несут в себе некие экстракты различных частей тела, определяющие направление развития зародыша. В то же время некоторые естествоиспытатели и философы (например, Аристотель) придерживались иной точки зрения, считая, что наследственность как свойство организма не материальна. Они утверждали, что пассивным материальным началом наследственности являются только половые продукты материи, а половые продукты отца содержат как бы программу развития, дух нематериальной природы, определяющий путь развития зародыша.

Изучение наследственности до Менделя

Изучение характера и способов передачи признаков потомству при гибридизации у растений и животных проводились еще в XVII в. В 1694 г. немецким ботаником Р. Камерариусом (1665–1721) были заложены основы гибридизации у растений. Ученый обнаружил, что у растений имеются мужские и женские органы и предложил, что для образования плодов необходимо опыление. В 1760 г. немецкий ученый И.Г. Кельрейтер (1733–1806) осуществил первые опыты по искусственной гибридизации у

растений и доказал, что в формировании признаков у потомков принимают участие оба растения-родителя. При искусственном перенесении пыльцы с цветка растения одного сорта на пестик цветка другого сорта образуются семена, происходящие от растений двух сортов сразу. Растения, выросшие из таких семян, называются гибридами (гибридами первого поколения). Кельрейтер обратил внимание на то, что у гибридов одни признаки проявляются, т.е. доминируют над другими, и что у них могут проявляться признаки, скрытые в предыдущих поколениях.

В конце XVIII в. английский растениевод Т. Найт (1759–1838), скрещивая различные сорта гороха, обнаружил, что у гибридов первого поколения признаки одного родителя в количественном отношении преобладают над признаками другого. А в последующих поколениях он находил растения, у которых проявились ранее скрытые признаки.

В середине XIX в. французские ботаники О. Сажрэ (1763–1851) и Ш. Ноден (1815–1899) изучая гибриды тыквы по таким признакам, как окраска мякоти плодов (желтая и белая) и семян (желтые и белые), обнаружили, что при скрещивании разных сортов с различающимися признаками у гибридов первого поколения проявляются признаки только одного из родителей. Эти признаки были названы доминантными (от лат. *dominantus* – господствующий), а признаки подавляющиеся, не проявляющиеся у гибридов первого поколения, были названы рецессивными (от лат. *recessus* – отступление).

Так, к середине XIX в. были обнаружены явления перекомбинации наследственных задатков при гибридизации, однако установить механизмы этого явления не удалось, так как одновременно изучалось наследование нескольких признаков, и не допускалась возможность их разъединения в процессе наследования.

Механизмы и закономерности наследования признаков раскрыл чешский исследователь Грегор Мендель (1822–1884). Мендель в своих исследованиях демонстрировал открытые им правила наследственности только на горохе и фасоли и не смог подтвердить их в опытах на других растениях. Вследствие этого открытия Мендель не получил признания, и его работа оставалась непонятой 35 лет.

В 1900 г. почти одновременно и независимо друг от друга три исследователя повторили открытие Менделя: Г. де Фриз в Голландии в опытах с маком и дурманом, К Корренс в Германии с кукурузой и Э.Чермак в Австрии с горохом. Поэтому 1900 г. считается официальной датой начала существования экспериментальной генетики как самостоятельной науки. Термин же «генетика» был предложен в 1906 г. Бэтсоном.

1901–1903 гг. Г. де Фризом была создана мутационная теория, постулаты которой справедливы и сегодня: мутации возникают внезапно, устойчивы, могут быть прямыми и обратными, возникают повторно,

бывают полезными и вредными. Однако он считал, что мутации без участия естественного отбора могут приводить к возникновению нового вида.

Советский биолог Н.К. Кольцов (1872–1940) первый разработал гипотезу молекулярного строения и матричной репродукции хромосом.

В 1910 г. Т. Морганом и его сотрудниками была показана роль хромосом в наследственности, и установлены законы сцепленного наследования, которые вместе с законами независимого наследования Г. Менделя составляют фундамент классической генетики. Морган со своими учениками А. Стертеваном (1891–1970), К. Бриджесом (1889–1938) и Г. Меллером (1890–1967) к середине 20-х годов нашего века сформулировал представления о линейном расположении генов в хромосомах и создал первый вариант теории гена – элементарного носителя наследственной информации.

Дальнейшее развитие учения о наследственной изменчивости нашло в трудах советского ученого Николая Ивановича Вавилова (1887–1943), сформулировавшего в 1920 г. закон гомологичных рядов наследственной изменчивости.

Работы А.С. Серебровского по антропогенетике (1922–1929) способствовали становлению медико-генетического института.

В 1924 году Г.А. Левитский применил термин «кариотип» для обозначения ядерных особенностей организма.

В конце 20-х – начале 30-х годов в нашей стране начался кризис генетики, которая была объявлена «лженаукой». Отечественные ученые-генетики не смогли продолжать в течение многих лет научные исследования практически по всем направлениям генетики и в смежных с ней биологических дисциплинах. Был нанесен непоправимый вред подготовке биологов и медиков. Лишь только с 50-х годов в нашей стране началось восстановление генетических направлений исследования.

1941 год – обнаружена несовместимость крови по резус-фактору у матери и плода. В этот период была заложена основа биохимической генетики Бидлом и Тейтемом.

В 1950 году Чаргафф получил чистые образцы ДНК и установил соотношение пуриновых и пиримидиновых оснований, что в дальнейшем послужило толчком к детальной расшифровке структуры ДНК.

Молекулярная биология как самостоятельная наука сформировалась к 1953 году, когда трое ученых Френсис Крик, Джеймс Уотсон и Морис Уилкинс описали модель строения ДНК.

До 1956 года считалось, что диплоидный набор человека имеет 48 хромосом, но Тибо и Леван установили, что в клетках человека содержится 46 хромосом.

В 1959 году Лежен установил причину возникновения синдрома Дауна, связанного с трисомией по 21 хромосоме. Джекобе и Стронг, а

также Форд с сотрудниками обнаружили моносомию и трисомию по X-хромосоме (ХО и ХХУ) при синдроме Тернера и Клайнфельтера, соответственно. В том же году была установлена роль Y-хромосомы в определении пола у человека.

В 1960 году Мурхед с сотрудниками разработал метод культивирования лимфоцитов периферической крови с целью получения метафазных хромосом человека. Методы дифференциального окрашивания хромосом, позволившие идентифицировать все хромосомы человека, были разработаны к 1970 году.

А. Баев (1967) расшифровал последовательность нуклеотидов т-РНК (t-RNA). Л. Зилбером (1968) была предложена вирусно-генетическая теория возникновения рака.

1972 год – формируется новое направление в молекулярной биологии – генетическая инженерия. В этом году в лаборатории Берга (США) была получена рекомбинантная ДНК. На базе исследований этого направления возникла «индустрия ДНК». С помощью генной инженерии сконструированы искусственные гены инсулина, соматотропина, интерферона.

Важнейшим достижением последнего времени является определение числа генов у человека и составление генетических карт хромосом, а также выяснение причин мутирования генов.

Вообще в генетике выделяют два существенно важных раздела: классическая генетика и современная (в том числе молекулярная генетика).

В развитии классической генетики выделяют ряд этапов:

1 – открытие основных законов наследственности, создание теории мутации и формирование первых представлений о природе гена (1900–1910 гг.);

2 – создание хромосомной теории наследственности (1910–1920 гг.);

3 – открытие индивидуального мутагенеза, получение доказательств сложного строения гена, рождение генетики популяций (1920–1940 гг.);

4 – рождение генетики микроорганизмов, установление генетической роли ДНК, решение ряда проблем генетики человека (1940–1953 гг.).

Период развития современной генетики начался с момента расшифровки структуры ДНК (с 1953 г.).

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Главную роль в передаче наследственной информации играют биологические полимеры – нуклеиновые кислоты, входящие в состав клеток представителей всего органического мира, от самых примитивных до самых сложноустроенных его форм.

Нуклеиновые кислоты открыл в конце XIX века швейцарский врач Иоганн Фридрих Мишер (1844–1895) в ядрах, полученных из лейкоцитов гноя, а затем из мужских половых клеток (сперматозоидов). В дальнейшем нуклеиновые кислоты были обнаружены в других клетках и не только в ядре, но также в цитоплазме и в клеточных органеллах.

Существует два вида нуклеиновых кислот – дезоксирибонуклеиновая кислота и рибонуклеиновая кислота.

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота – биологическая макромолекула, носитель генетической информации во всех эукариотических и прокариотических клетках и во многих вирусах.

Функцией ДНК является хранение, передача и воспроизведение в ряду поколений генетической информации. В ДНК любой клетки закодирована информация о всех белках данного организма, о том какие белки, в какой последовательности и в каком количестве будут синтезироваться.

Молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепочек, спирально закрученных одна относительно другой. ДНК – это полимер, структурной единицей которого является нуклеотид.

Нуклеотид состоит из азотистого основания пуринового: аденин (А) или гуанин (Г) или пиримидинового: цитозин (Ц) или тимин (Т), углевода – дезоксирибозы (пятиугольное сахарное кольцо) и остатка фосфорной кислоты (HPO_3^-). Двойная спираль ДНК правосторонняя. 10 пар оснований составляют полный оборот 360° , следовательно, каждая пара оснований повернута на 36 градусов вокруг спирали относительно следующей пары.

В полинуклеотидной цепочке соседние нуклеотиды связаны между собой ковалентными связями, которые образуются между дезоксирибозой одного и остатком фосфорной кислоты другого нуклеотида. Внутри цепочки азотистые основания связаны водородными связями и располагаются: аденин против тимина (А-Т), а цитозин против гуанина (Ц-Г). Между аденином и тиминем таких связей две, а между гуанином и цитозином – три (рис. 1). Азотистые основания А и Т, Г и Ц называются *комплементарными*.

Относительно состава ДНК открыт ряд общих закономерностей, которые известны как правила Чаргаффа:

1. Сумма нуклеотидов, содержащих пуриновые основания, равна сумме нуклеотидов, содержащих пиримидиновые основания ($A+G=T+C$, или $A+G/T+C=1$).

2. Содержание аденина равно содержанию Тимина, а гуанина – содержанию цитозина ($A=T$, или $A/T=1$, или $G=C$, или $G/C=1$).

3. $G+T=A+C$, или $G+T/A+C=1$.

4. ДНК из разных источников могут иметь различия, обусловленные в одних случаях преобладанием аденина над гуанином и тимина над цитозином ($A+T>G+C$), в других случаях – преобладанием гуанина и цитозина над аденином и тимином ($G+C>A+T$).

Рис. 1. Строение ДНК

Строение и функции РНК

РНК – рибонуклеиновая кислота, имеет много общего со структурой ДНК, но отличается от нее рядом признаков:

- углеводом РНК является рибоза;
- в состав РНК, как и в состав ДНК, входят азотистые основания аденин, гуанин и цитозин. Но вместо тимина содержит урацил.
- РНК – одноцепочная молекула;
- РНК состоит из меньшего количества нуклеотидов.

В зависимости от выполняемой в клетке функции или места нахождения существует несколько типов РНК:

- информационная (и-РНК) или матричная РНК (м-РНК) представляет собой незамкнутую полинуклеотидную цепь, синтезируется в ядре при участии фермента РНК-полимеразы, и-РНК комплементарна участку ДНК, на котором

происходит ее синтез. Несмотря на относительно низкое содержание (3-5% всех клеточных РНК), она выполняет важнейшую функцию, а именно, служит в качестве матриц для синтеза белков, передавая информацию об их структуре с молекул ДНК. Каждый белок клетки кодируется специфической и-РНК, поэтому число типов и-РНК в клетке соответствует числу видов белков;

- рибосомная РНК (р-РНК) – крупная, включает до трех тысяч нуклеотидов. В комплексе с белками р-РНК образуют рибосомы-органеллы, на которых происходит синтез белка. Рибосомные РНК синтезируются в ядре. Информация об их структуре закодирована в определенных участках ДНК. р-РНК составляют 80% от всех РНК клетки, поскольку в клетке имеется огромное количество рибосом;

- транспортная РНК (т-РНК) составляет около 15% всех клеточных РНК. Молекула т-РНК состоит в среднем из 80 нуклеотидов. Благодаря внутрицепочным водородным связям молекула т-РНК приобретает характерную вторичную структуру, называемую клеверным листом. т-РНК имеет черешок с двумя концами, один короче, другой длиннее. Длинный черешок на своем конце несет триплет, к которому присоединяется аминокислота. На вершине клеверного листочка имеется 3 нуклеотида, которые кодируют ту аминокислоту, которая прикреплена к длинному черешку данной т-РНК. Эти нуклеотиды называются антикодонами. Функция т-РНК заключается в транспортировке аминокислот из цитоплазмы в рибосомы (рис. 2).

Рис. 2. Строение т-РНК

Генетический код

До расшифровки генетического кода невозможно было понять, каким образом кодируется наследственная информация. Расшифровка генетического кода позволила понять механизм синтеза белка и связать между собой дефекты определенных белков человека и наследственные заболевания, (т.е. созданы необходимые предпосылки для диагностики и лечения таких заболеваний).

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

Генетический код характеризуется следующими свойствами:

1. Генетический код *триплетный*, т.е. каждую аминокислоту кодируют три рядом стоящих нуклеотида (кодон).
2. Генетический код *вырожденный*, т.е. одна и та же аминокислота может кодироваться несколькими триплетами (от 2 до 6). Например, в и-РНК фениламин может кодироваться триплетом УУУ или УУЦ; пролин – ЦЦУ, ЦЦЦ, ЦЦА, ЦУГ; серин – УЦУ, УЦЦ, УЦА, УЦГ, АГУ, АГЦ. Исключение составляют метионин и триптофан – каждая из этих аминокислот кодируется только одним триплетом (ТФЦ и АЦЦ в ДНК и, соответственно, АУГ и УГГ – в РНК).
3. Генетический код *неперекрывающийся*, т.е. один и тот же нуклеотид не может входить одновременно в состав двух соседних триплетов.
4. Код *однозначен*, т.е. каждому данному кодону соответствует одна и только одна определенная аминокислота.
5. Генетический код *универсален* для всех живых организмов: одинаковые триплеты кодируют одинаковые аминокислоты.
6. В генетическом коде имеются триплеты *УАА, УАГ и УГА* которые не кодируют аминокислот, и их называют *бесмысленными*. Они служат сигналом о прекращении синтеза белка.

Правило чтения генетического кода

При рассмотрении триплета, по вертикали берется 1-й нуклеотид, сверху по горизонтали 2-й, в конце таблицы по вертикали – 3-й нуклеотид. На пересечении трех нуклеотидов находим аминокислоту, которая закодирована данным триплетом (рис. 3).

Первая буква	Вторая буква								Третья буква
У	У		Ц		А		Г		У Ц А Г
	УУУ	Фен	УЦУ	Сер	УАУ	Тир	УГУ	Цис	
	УУЦ	Фен	УЦЦ	Сер	УАЦ	Тир	УГЦ	Цис	
	УУА	Лей	УЦА	Сер	УАА	«Стоп»	УГА»Стоп»		
	УУГ	Лей	УЦГ	Сер	УАГ	«Стоп»	УГГ	Три	
Ц	ЦУУ	Лей	ЦЦУ	Про	ЦАУ	Гис	ЦГУ	Арг	У Ц А Г
	ЦУЦ	Лей	ЦЦЦ	Про	ЦАЦ	Гис	ЦГЦ	Арг	
	ЦУА	Лей	ЦЦА	Про	ЦАА	Глн	ЦГА	Арг	
	ЦУГ	Лей	ЦЦГ	Про	ЦАГ	Глн	ЦГГ	Арг	
А	АУУ	Иле	АЦУ	Тре	ААУ	Асн	АГУ	Сер	У Ц А Г
	АУЦ	Иле	АЦЦ	Тре	ААЦ	Асн	АГЦ	Сер	
	АУА	Иле	АЦА	Тре	ААА	Лиз	АГА	Арг	
	АУГ	Мет; «Начало»	АЦГ	Тре	ААГ	Лиз	АГГ	Арг	
Г	ГУУ	Вал	ГЦУ	Ала	ГАУ	Асп	ГГУ	Гли	У Ц А Г
	ГУЦ	Вал	ГЦЦ	Ала	ГАЦ	Асп	ГГЦ	Гли	
	ГУА	Вал	ГЦА	Ала	ГАА	Глу	ГГА	Гли	
	ГУГ	Вал	ГЦГ	Ала	ГАГ	Глу	ГГГ	Гли	
	«Начало»								

Рис. 3. Генетический код

Сокращение обозначения аминокислот: Ала. – аланин, Арг. – аргинин, Асп. – аспарагиновая кислота, Асн. – аспарагин, Вал. – Валин, Гис. – гистидин, Гли. – глицин, Глн. – глутамин, Глу. – глутаминовая кислота, Иле. – изолейцин, Лей. – лейцин, Лиз. – лизин, Мет. – метионин, Про. – пролин, Сер. – серин, Тир. – тирозин, Тре. – треонин, Три. – триптофан, Фен. – фенилаланин, Цис. – цистеин.

Матричные процессы в клетке

Существует три типа матричных процессов в клетках: репликация, транскрипция и трансляция.

Репликация

Репликация – удвоение ДНК, происходящее в синтетическую стадию интерфазы перед каждым делением клетки. Информация, необходимая для репликации ДНК, заложена в ее структуре. Поскольку нити ДНК комплементарны друг другу, т.е. основания в парах дополняют друг друга, каждая цепь автоматически поставит информацию для образования недостающей цепи.

В 1957 г. М.Дельбрук и Г.Сент сформулировали три гипотезы репликации ДНК:

1. *Консервативная репликация.* Исходная двухцепочная молекула ДНК служит матрицей для образования совершенно новой двухцепочной молекулы, нацело достраивающейся на исходной. При этом одна из дочерних клеток получит исходную ДНК, а другая вновь синтезированную ДНК.

2. *Полуконсервативная репликация.* Две нити ДНК расплетаются (как застежка-молния). Каждая цепь служит матрицей для образования новой. При репликации молекула ДНК постепенно разделяется специальным ферментом на две половины в продольном направлении. По мере того, как открываются нуклеотиды разделяемой молекулы, к ним тут же присоединяются свободные нуклеотиды, ранее синтезированные в цитоплазме. В результате каждая половинная спираль снова становится целой, и вместо одной молекулы получаются две, в результате чего хромосома становится двуххроматидной.

3. *Дисперсионная репликация.* Исходная ДНК распадается на короткие разной длины фрагменты, используемые в качестве матриц для построения ферментами двух новых двойных спиралей, которые затем воссоздаются в единую структуру молекулы. Образованные молекулы ДНК содержат старые и новые фрагменты.

Репарация ДНК

В любой клетке человека под влиянием различных факторов в ДНК ежедневно происходят тысячи случайных изменений, а за год в каждой клетке накапливается лишь очень небольшое число стабильных изменений нуклеотидной последовательности ДНК. Среди множественных и случайных замен оснований в ДНК лишь одна на тысячу приводит к возникновению

мутации. Все остальные повреждения очень эффективно ликвидируются в процессе репарации ДНК.

Основной путь репарации включает три этапа:

- измененный участок поврежденной цепи ДНК распознается и удаляется с помощью ДНК-репарирующих нуклеаз. В спирали ДНК в этом месте возникает брешь;
- ДНК-полимераза и гликозилазы заполняют эту брешь, присоединяя нуклеотиды один за другим, копируя информацию с целостной нити;
- ДНК-лигаза «сшивает» разрывы и завершает восстановление молекулы (рис. 4).

Рис. 4. Этапы вырезания и репарации поврежденного участка ДНК

Биосинтез белка

Процесс биосинтеза белка осуществляется на рибосомах, расположенных в цитоплазме. Для передачи генетической информации с ДНК, находящейся в ядре, к месту синтеза белка требуется посредник. И эту роль выполняет и-РНК, которая на основе принципа комплементарности синтезируется на одной из цепей молекулы ДНК. Переписывание наследственной информации с ДНК на и-РНК называется *транскрипцией*, или переписыванием. Этот процесс происходит не на всей молекуле ДНК одновременно, а лишь на небольшом ее участке, отвечающем определенному гену. При этом часть двойной спирали ДНК раскручивается, обнажая короткий участок одной из цепей, который теперь будет служить матрицей для синтеза и-РНК. Вдоль этой цепи движется фермент РНК-полимераза, соединяя между собой нуклеотиды в растущую цепь и-РНК. Такая и-РНК является комплементарной транскрибируемой цепи ДНК, а это значит, что порядок нуклеотидов в ней строго определен порядком нуклеотидов в ДНК. Так, комплементарный цитидиловому (Ц) нуклеотиду ДНК является гуаниловый (Г) нуклеотид РНК, и наоборот, тимидиловому (Т) – адениловый (А), а адениловому – не тимидиловый, а урациловый (У) нуклеотид, т.к. в состав и-РНК вместо тимина входит урацил. Транскрипция может

происходить одновременно на нескольких генах одной хромосомы и на генах, расположенных на разных хромосомах.

На специальных генах синтезируются также т-РНК и р-РНК. Начало и конец синтеза всех типов РНК на матрице ДНК строго фиксирован специальными триплетами, которые контролируют запуск (инициирующие триплеты) и остановку (терминирующие триплеты) синтеза РНК.

Синтезированная в ядре и-РНК отделяется от ДНК и через поры ядерной оболочки поступает в цитоплазму, где прикрепляется к рибосоме.

Молекула и-РНК может связываться одновременно с несколькими рибосомами. Их число определяется длиной и-РНК. Комплекс из и-РНК и рибосом (от 5-6 до нескольких десятков) называется *полисомой*. Именно на полисомах происходит синтез белка, или трансляция. *Трансляция* представляет собой процесс перевода кодовой последовательности нуклеотидов и-РНК в первичную структуру белка. Синтез белка начинается со стартового кодона АУГ. От него молекула и-РНК прерывисто, триплет за триплетом, продвигается через рибосомы, что сопровождается ростом полипептидной цепочки.

Выстраивание аминокислот в соответствии с кодоном и-РНК осуществляется на рибосомах при помощи т-РНК. На верхушке клеверного листочка (т-РНК) располагается специфический триплет (антикодон), ответственный за прикрепление по принципу комплементарности к определенному триплету и-РНК (кодон). Молекула т-РНК с присоединенной к ней активированной аминокислотой своим антикодоном присоединяется к кодону и-РНК. Затем в соответствии со следующим кодоном и-РНК к той же рибосоме прикрепляется вторая т-РНК с активированной аминокислотой. В рибосоме оказываются две аминокислоты, между которыми возникает пептидная связь. Первая т-РНК, освободившись от аминокислоты, покидает рибосому. Далее к образованному дипептиду таким же образом пристраивается третья, четвертая и т.д. аминокислоты, принесенные в рибосому своими т-РНК (рис. 5). Процесс продолжается до тех пор, пока в рибосому не попадает один из трех терминирующих кодонов: УАА, УАГ или УГА, после чего синтез белка прекращается. После завершения синтеза белка и-РНК под действием ферментов распадается на отдельные нуклеотиды.

Каждый этап биосинтеза белка катализируется соответствующими ферментами и снабжается энергией за счет расщепления АТФ. Синтезированные белки поступают в каналы эндоплазматической сети, где происходит их усложнение, приобретение вторично, третичной и четвертичной структуры и накопление.

Синтез белковых молекул происходит непрерывно и идет с большой скоростью: за 1 минуту образуется от 50 до 60 тысяч пептидных связей. Синтез одной молекулы белка длится всего 3-4 секунды. В результате половина белков тела человека (в среднем в нем около 17 кг белка)

обновляется за
около 200 раз.

80 суток. За всю жизнь организм обновляет свои белки

Рис. 5. Синтез белка у эукариот

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ. ТИПЫ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК

Строение и типы хромосом

Хромосомы играют главную роль в процессе клеточного деления, т.к. они обеспечивают передачу наследственной информации от одного поколения другому и участвуют в регуляции клеточного метаболизма. В состав хромосом эукариотических клеток входят ДНК, белки и небольшие количества РНК. В неделящихся клетках хромосомы представлены чрезвычайно длинными тонкими нитями, распределенными во всем объеме ядра.

У эукариотических организмов значительная часть ДНК окружена множеством различных белков. Эти белки вместе с ДНК образуют комплексную структуру – *хроматид*. В результате конденсации размера ДНК уменьшаются, что приводит к образованию хромосом.

Наследственный материал эукариот локализуется преимущественно в ядре и представлен хромосомами, состоящими из ДНК, связанный с белком. Хромосомы состоят из двух половин, называемых хроматидами, каждая из которых содержит в своем составе тонкие нити – хромонемы (от греч. *нема* – нить). Хромосомы формируются в начале деления клеток. Митотическая хромосома состоит из двух сестринских хроматид и центромеры. В зависимости от расположения центромеры хромосомы морфологически разделяют на *метацентрические* – центромера расположена посередине хромосомы, *субметацентрические* – больше смещена к одному из краев и *acroцентрические* – центромера расположена близко к концу хромосомы, *телоцентрические* – центромера расположена в теломерном (концевом) участке хромосомы (рис. 6). Некоторые хромосомы имеют вторичную перетяжку, которая отделяет от хромосомы маленький участок – так называемый спутник. Спутник соединяется с хромосомой тонкой нитью. Локализация вторичной перетяжки постоянна. Вокруг нее формируется ядрышко, поэтому участок перетяжки носит название ядрышкового организатора. Он несет ответственность за синтез р-РНК. Размеры хромосом не зависят от положения организма в систематическом ряду и варьируют в широких пределах: от 0,2 до 50 мкм. Наиболее мелкие хромосомы описаны у грибов, водорослей; крупные, иногда гигантские, – у прямокрылых насекомых и амфибий. У человека величина хромосом колеблется от 1,5 до 10 мкм. Причем для каждого вида размеры хромосом, а также их форма, относительно постоянны. Каждому виду присущ и постоянный набор хромосом, т.е. совокупность всех хромосом клетки. Количество хромосом в наборе у особей разных видов варьирует от 2 (лошадиная аскарида) до 1260 (у некоторых папоротников,

произрастающих в Индии). У человека в соматических клетках 46 хромосом.

Рис. 6. Зависимость формы хромосом в метафазе от положения центромеры

Различают **гаплоидный** – одинарный набор хромосом (в зрелых половых клетках) и **диплоидный** – двойной (в соматических клетках). Диплоидный набор ($2n$) образуется в результате слияния двух гаплоидных наборов (n) хромосом материнского и отцовского организма. Парные хромосомы называются гомологичными. Они проявляют сходство не только в морфологическом, но и в функциональном отношении. Совокупность генов в гаплоидном наборе хромосом называется геномом.

Кариотип человека

Кариотип – совокупность признаков хромосомного набора: форма хромосом, их количество, размеры, характерные для каждого вида.

Хромосомы подразделяются на **аутосомы** (одинаковые у обоих полов) и **гетерохромосомы**, или **половые** (разный набор у мужских и женских особей). Например, кариотип человека содержит 22 пары аутосом и две половые хромосомы: XX у женщины и XY у мужчины ($44+XX$ и $44+XY$ соответственно)

Все хромосомы человека разделены на семь групп:

- группа А (1-3) – самые крупные хромосомы. Хромосомы 1 и 3 – метацентрические, 2 – субметацентрическая;
- группа В (4-5) – две пары довольно длинных субметацентрических хромосом;
- группа С (6-х-12) – хромосомы средних размеров. Хромосомы 6, 7, 8 и 11 больше похожи на метацентрические. Хромосомы 9, 10 и 13 – субметацентрические. X – хромосома по размеру и морфологии сходна с хромосомами 6 и 7;
- группа Д (13-15) – акроцентрические хромосомы средних размеров;
- группа Е (16-18) – довольно короткие хромосомы. Хромосома 16 более метацентрична, часто имеется вторичная перетяжка;
- группа F (19-20) – самые маленькие метацентрики, практически между собой не различимы;

- группа G (21-22) – две пары самых мелких акроцентрических хромосом. К этой группе относят и Y-хромосому (рис. 7,8).

Рис. 7. Нормальный хромосомный набор женщины (46, XX)

Рис. 8. Нормальный хромосомный набор мужчины (46, XY)

Клеточный цикл

Клеточный цикл – период жизнедеятельности клетки от конца одного до конца следующего деления и состоит из делений клетки и интерфазы. Клеточные циклы имеют разную продолжительность у одного и того же организма в зависимости от тканевой принадлежности. Например, у человека продолжительность клеточного цикла составляет: для лейкоцитов 3–5 суток, эпителия глаза – 2–3 суток, клеток костного мозга – 8–12, а нервные клетки живут, как правило, столько, сколько и человек, не завершается клеточный цикл (G_1). Содержание генетической информации в клетке обозначаются следующими символами: n – набор хромосом, c – количество ДНК в одной хроматиде, xr – число хроматид в одной хромосоме.

Интерфаза (период жизнедеятельности клетки между делениями) обычно занимает не менее 90% всего времени клеточного цикла и имеет три стадии:

1. G_1 – **пресинтетическая**, когда клетка увеличивается в размерах, специализируется и дифференцируется ($2n1xr2c$). В этот период клетка

готовится к делению, происходит накопление продуктов, необходимых для репликации хромосом, для удвоения центриолей и построения митотического аппарата;

2. **S – синтетическая**, на которой происходит репликация (удвоение) ДНК. Каждая хроматида достраивает себе подобную, а генетическая информация к концу этого периода становится $2n2x4c$. В это время усиленно синтезируются белки и РНК;

3. **G₂ – постсинтетическая**, когда клетка готовится к делению ($2n2x4c$). В этот период происходит активное накопление энергии и ферментов, необходимых для реализации последующего деления, увеличения числа митохондрий, накопление АТФ, активация биосинтеза для обеспечения репликации центриолей и начала образования веретена деления. Содержание генетической информации не изменяется $2n2x4c$.

Далее клетки вступают в период деления.

Типы деления клеток

Выделяют несколько способов деления клеток: амитоз, митоз, мейоз.

Амитоз

Амитоз – это прямое деление клетки. При этом способе деления клетки «перешнуровывается» вместе с ядром. В результате из одной клетки образуются две дочерние, не идентичные друг другу, клетки, т.к. распределение наследственного материала и цитоплазмы неравномерно. У человека амитоз встречается в норме в клетках печени, эпителиальной ткани серозных оболочек, а также при необходимости быстрого восстановления тканей (после операций, травм и т.д.).

Митоз

Митоз представляет собой непрямое деление, основной способ деления эукариотических клеток. В результате митоза образуются две дочерние клетки, в каждой из которых имеется точно такой же (аналогичный) набор хромосом, как в родительской клетке.

Митоз – процесс непрерывный, но для удобства изучения его условно делят на четыре стадии в зависимости от того, как выглядят в это время хромосомы в световом микроскопе. В митозе выделяют профазу, метафазу, анафазу и телофазу (рис. 9).

В *профазе* происходит укорочение и утолщение хромосом вследствие их спирализации. В это время хромосомы двойные и состоят из двух хроматид. В этот период ядрышко и ядерная оболочка распадаются, ариоплазма и цитоплазма смешиваются, образуя миксоплазму, вязкость миксоплазмы уменьшается. После этого хромосомы лежат в миксоплазме свободно и беспорядочно.

В профазе центриоли расходятся к полюсам клетки. В конце профазы начинает образовываться веретено деления, которое формируется из микротрубочек ($2n2xr4c$). Это самая продолжительная фаза митоза.

В метафазе завершается образование веретена деления, микротрубочки которого с двух сторон связываются с центромерами хромосом. Хромосомы выстраиваются в одной плоскости по экватору, их центромеры расположены строго в экваториальной плоскости и образуют экваториальную, или метаморфозную пластинку. Число фигур равно диплоидному набору, каждая фигура представлена парой сестринских (идентичных) хроматид, образованных в процессе репликации ДНК (в S-период интерфазы) ($2n2xr4c$). По продолжительности это самая короткая фаза митоза.

В анафазе дочерние хромосомы (хроматиды) с помощью микротрубочек веретена деления расходятся и движутся к полюсам клетки. Во время движения дочерние хромосомы несколько изгибаются напоподобие шпильки, концы которой повернуты в сторону экватора клетки ($2n1xr2c$).

В телофазе происходят процессы, обратные тем, которые наблюдались в профазе: начинается деспирализация (раскручивание) хромосом, становятся плохо различимы в микроскоп. Начинают формироваться ядрышко и ядерные оболочки, образуется мембрана между сестринскими клетками, органоиды распределяются между новыми клетками ($2n1xr2c$).

Таким образом, в результате митоза из одной клетки возникают две дочерние с тем же набором хромосом (рис. 9).

Рис. 9. Митоз. Изображены только две хромосомы из 46

Значение митоза:

- точная передача наследственной информации;
- увеличение числа клеток, т.е. один из главных механизмов роста организма;
- способ регенерации клеток.

Мейоз

Мейоз – способ деления, в результате которого происходит продукция (уменьшение) числа хромосом вдвое и переход клеток из диплоидного состояния $2n$ в гаплоидное.

Перед началом мейоза каждая хромосома реплицируется (удваивается). В течение некоторого времени две ее образовавшиеся копии остаются связанными друг с другом центромерой. Следовательно, в каждом ядре, в котором начинается мейоз, содержится эквивалент четырех наборов гомологичных хромосом $4c$ (c – сестринские хроматиды).

Мейоз состоит из двух последовательных делений, каждая из которых состоит из профазы, метафазы, анафазы и телофазы первого и второго мейотического деления. Второе деление мейоза следует практически сразу же за первым, и синтеза ДНК в промежутке между ними не происходит.

Первое мейотическое (редукционное) деление приводит к образованию из клеток с диплоидным набором хромосом ($2n$) гаплоидных клеток (n).

Профаза I включает 5 этапов: лептонему, зигонему, пахитену, диплотену и диакинез.

Лептонема – хромосомы скручиваются и становятся видимыми, гомологичные хромосомы начинают отыскивать друг друга и сближаться ($2n \times 4c$).

Зигонема – происходит конъюгация (объединение) гомологичных хромосом ($2n \times 4c$). При конъюгации происходит обмен участками гомологичных хромосом, называемый кроссинговером.

На стадии *пахитены*, соединенные гомологичные хромосомы в результате продолжающейся спирализации еще более утолщаются, укорачиваются и образуют биваленты, состоящие из пары удвоенных гомологичных хромосом, т.е. из 4 хроматид.

На стадии *диплотены* хромосомы продолжают укорачиваться, между конъюгирующими гомологичными хромосомами возникают силы отталкивания. В результате этого хроматиды расходятся, оставаясь соединенными лишь в некоторых точках и в области центромеры. Места таких соединений называются хиазмами.

На стадии *диакинеза* спирализация и утолщение хромосом достигают максимума. Биваленты обособляются и располагаются по периферии ядра. К концу диакинеза исчезает ядрышко ($1n \times 4c$).

Метафаза I – в этот период биваленты выстроены в экваториальной плоскости. Центромеры хромосом расположены на экваторе веретена ($n \times 4c$).

В *анафазе I* хромосомы расходятся к противоположным полюсам и состоят из двух хроматид ($2(1n \times 2c)$).

Телофаза I начинается после того, как хромосомы достигнут полюсов клетки. Затем образуется ядерная мембрана, делится цитоплазма, формируется клеточная стенка.

Завершается мейоз I образованием двух дочерних клеток, содержащих гаплоидный набор хромосом, которые в свою очередь остаются удвоенными, т.е. состоят из двух хроматид ($1n2xp2c$).

По окончании редукционного деления наступает кратковременная интерфаза или интеркинез. В этот период не происходит ни репликации ДНК, ни удвоение хроматид.

Мейоз II протекает по типу обычного митоза.

Профаза II непродолжительная, так как хроматиды после телофазы I остаются спирализованными.

На стадии *метафаза II* образуется экваториальная пластинка, в которой хромосомы центромерами прикрепляются к нитям веретена деления ($1n2xp2c$).

В *анафазу II* сестринские хромосомы, образовавшиеся из сестринских хроматид, расходятся к полюсам клетки ($1n1xp1c$).

На стадии *телофазы II* образуются клетки с гаплоидным набором хромосом, обычно представленных одной хромонемой ($1n1xp1c$).

Таким образом, при мейозе в результате двух последовательных делений из одной исходной половой клетки с диплоидным набором хромосом образуются гаплоидные клетки (рис. 10).

Рис. 10. Стадии мейоза. Отцовские хромосомы окрашены в черный цвет, материнские – в белый

Значение мейоза:

- происходит редукция (уменьшение) числа хромосом;
- во время мейоза происходит случайное распределение нехомологичных хромосом, что приводит к большому числу возможных комбинаций хромосом в гаметах. У человека число возможных комбинаций хромосом в одной гамете составляет $2^{23}=8388608$. Число возможных комбинаций у одной родительской пары равно произведению вероятностей для каждой ($2^{23} \times 2^{23}$);
- кроме комбинированного разнообразия, различие в гаметах связано с явлением кроссинговера (взаимного обмена гомологичных участков хроматид), проходящим в самом начале мейоза, когда гомологичные хромосомы конъюгируют между собой;
- мейоз иногда называют редукционным делением, или делением созревания, т.к. формирование связано с этим типом деления клетки.

РАЗВИТИЕ ЗАРОДЫША ЧЕЛОВЕКА

Гаметогенез

Материальной основой преемственности поколений является процесс оплодотворения, состоящий в слиянии гамет (яйцеклетки и сперматозоида), приводящий к образованию зиготы, из которой развивается новый организм.

Процесс формирования гамет у двуполовых организмов называется гаметогенезом. В зависимости от того, какие формируются гаметы, он будет называться оогенезом (развитие женских гамет) или сперматогенезом (развитие мужских гамет).

Сперматогенез

Сперматогенез происходит в извитых семенных каналах семенников. Развитие сперматозоидов начинается в период пренатального развития при закладке генеративных тканей, затем возобновляется в период наступления половозрелости и продолжается до старости. Сперматогенез складывается из четырех периодов: размножения, роста, созревания и формирования (рис. 11).

Рис. 11. **Схема процессов сперматогенеза и спермиогенеза у человека**

Период размножения соответствует ряду следующих друг за другом митозов, приводящих к увеличению количества клеток, называемых сперматогониями. Некоторые сперматогонии вступают в период роста и называются сперматоцитами 1-го порядка. Содержание генетической информации $2n2x2c$.

Период роста соответствует периоду интерфазы клеточного цикла, в которой происходит удвоение наследственного материала сперматцитов 1-го порядка ($2n2x4c$), и затем они вступают в профазу I мейотического деления. Во время профазы-1 происходит конъюгация гомологичных

хромосом и обмен между гомологичными хроматидами (кроссинговер). Кроссинговер имеет важное генетическое значение, так как приводит к возникновению генетических различий между индивидуумами.

Период созревания протекает в два этапа, что соответствует I мейотическому (редукционному) и II мейотическому (эквационному) делениям. При этом из одного сперматоцита 1-го порядка сначала получаются два сперматоцита 2-го порядка ($1n2xr2c$), затем 4 сперматиды ($1n1xplc$). Сперматиды отличаются друг от друга набором хромосом: они все содержат по 22 аутосомы, но половина клеток содержит X-хромосому, а другая половина – Y. Аутосомы отличаются между собой и от родительских различным сочетанием аллелей, поскольку произошел обмен во время кроссинговера.

Период формирования характерен только для сперматогенеза. Количество клеток и число хромосом в них на данной фазе не меняются ($1n1xplc$), т.к. в этот период из 4 сперматид формируются 4 сперматозоида, в которых происходит морфологическая реорганизация клеточных структур, формируется хвост, у человека эта фаза продолжается 14 дней. Мужские половые клетки не развиваются одиночно, они растут в клонах и объединены между собой цитоплазматическими мостиками. Цитоплазматические мостики имеются между сперматогониями, сперматоцитами и сперматидами. В конце фазы формирования сперматозоиды освобождаются от цитоплазматических мостиков. У человека максимум дневной продуктивности сперматозоидов 10^8 , продолжительность существования сперматозоида до 2,5 ч. во влагалище и до 48 ч. в шейке матки.

Оогенез

Развитие женских половых клеток происходит в яичниках. Оогенез протекает в три периода: размножения, роста и созревания (рис. 12).

Период размножения наступает у оогоний еще у зародыша и прекращается к моменту рождения девочки.

Период роста при оогенезе более протяженный, т.к. кроме подготовки к мейозу осуществляется; накопление запаса питательных веществ, которые необходимы будут в дальнейшем для первых дроблений зиготы. Оогонии, вступившие в период роста, превращаются в ооциты 1-го порядка. Ооциты окружают фолликулярные клетки яичника. Ооцит вместе с фолликулярными клетками называют фолликулом. Накопление питательных веществ протекает в две фазы: фазе малого роста и фазе большого роста. В фазе малого роста происходит образование большого количества разных типов РНК. Быстрое накопление РНК происходит за счет специального механизма – амплификации генов (множественное копирование отдельных участков ДНК, кодирующих рибосомную РНК). Быстрое увеличение м-РНК идет за счет образования хромосом типа «ламповых щеток». В результате образуется более тысячи дополнительных

ядрышек, которые являются необходимой структурой для синтеза р-РНК, из которой впоследствии формируются рибосомы, необходимые для синтеза белка. В период малого роста в ооците происходят мейотические преобразования хромосом, характерные для осуществления профазы 1-го деления.

Рис. 12. Схема процесса оогенеза у человека

В результате образуется более тысячи дополнительных ядрышек, которые являются необходимой структурой для синтеза р-РНК, из которой впоследствии формируются рибосомы, необходимые для синтеза белка. В период малого роста в ооците происходят мейотические преобразования хромосом, характерные для осуществления профазы I деления.

В период большого роста в цитоплазме происходит накопление питательных веществ. Фолликулярные клетки яичника образуют несколько слоев вокруг ооцита 1-го порядка, что способствует переносу питательных веществ, синтезированных в других местах, в цитоплазму ооцита. Завершив период роста, ооцит 1-го порядка вступает в период созревания (рис. 13).

Рис. 13. (А) Последовательные стадии роста ооцита и образования Граафова пузырька. (В) Яйцеклетка крысы, в центре расположен ооцит

Период созревания. В этот период осуществляется мейотическое деление клеток, так же как и в период созревания мужских половых клеток. При первом редукционном делении из ооцита 1-го порядка образуется один ооцит 2-го порядка ($1n2xpr2c$) и однополярное тельце. При втором эквационном делении из ооцита 2-го порядка образуются созревшая яйцеклетка ($1n1xplc$), сохранившая практически все накопленные вещества в цитоплазме, и второе полярное тельце маленьких размеров. В это же время происходит деление первого полярного тельца, дающего начало двум вторым полярным тельцам ($1n1xplc$). В результате при оогенезе получается 4 клетки, из которых только одна станет в дальнейшем яйцеклеткой, остальные 3 (полярные тельца) редуцируются. Биологическая значимость этого этапа оогенеза – сохранить все накопленные вещества цитоплазмы около одного гаплоидного ядра для обеспечения нормального питания и развития оплодотворенной яйцеклетки. У женщин на стадии 2-й метафазы образуется блок, который снимается во время оплодотворения, и фаза созревания заканчивается только после проникновения сперматозоида в яйцеклетку.

У женщин процесс оогенеза – это циклический процесс, повторяющийся примерно через каждые 28 дней (начиная с периода роста и заканчивая период только после оплодотворения). Этот цикл называется менструальным. В событиях, проходящих во время этого цикла, принимают участие яичники и матка, при этом цикл регулируется гормонами яичников (эстроген и прогестерон), секреция которых, в свою очередь, регулируется гипофизарными гормонами гонадотропина (рис. 14).

Рис. 14. Общая схема взаимоотношений между гонадотропными гормонами гипофиза (А), стероидными гормонами яичников (Б), развитием фолликулов и желтого тела (В) и толщиной эндометрия (Г) на протяжении менструального цикла женщины гомологичных

Различают три гонадотропных гормона, продуцируемых гипофизом:

- фолликулостимулирующий (ФСГ) – вызывает рост овариальных фолликулов;
- лютеинизирующий (ЛГ) – сам по себе не влияет на увеличение яйцеклетки, но вместе с ФСГ вызывает образование фолликула, овуляцию и образование желтого тела;
- лютеотропный (ЛТГ) – ответствен за секрецию молока и поддержание желтого тела в функционирующем состоянии.

Связь между гормонами гипофиза и яичника показана на схеме (рис. 15).

Рис. 15. Общая схема полового цикла и его регуляция

Гормон гипофиза ФСГ, действуя вместе с небольшими дозами ЛГ, вызывает рост фолликула и образование эстрогена в яичнике. Эстроген действует на гипофиз, стимулируя секрецию ЛГ и ЛТГ и понижая секрецию ФСГ. При этом происходят овуляция и образование желтых тел. Желтые тела продуцируют прогестерон при участии гипофизарного гормона ЛТГ.

Когда желтые тела начинают дегенерировать, количество гормонов яичника уменьшается, в результате чего вновь усиливается действие ФСГ в гипофизе, и овариальный цикл повторяется. Во время беременности желтое тело сохраняется, и продуцирует гормон прогестерон, который тормозит рост фолликулов и овуляцию, затем регуляторные функции переходят от гормонов яичника к плацентарным гормонам.

Оплодотворение

Оплодотворение – это совокупность процессов, приводящих к слиянию мужских и женских гамет (сингамия), объединению их ядер (кариогамия) и образованию зиготы, из которой в дальнейшем будет развиваться организм.

Значение оплодотворения:

- восстановление диплоидной генетической структуры в результате объединения отцовских и материнских генов, которое приводит к различному сочетанию родительских задатков и разнообразию особей;
- активация яйцеклетки, так как развитие яйцеклетки у млекопитающих останавливается на стадии метафазы второго деления, продолжение развития яйцеклетки наблюдается только после оплодотворения.

Оплодотворение состоит из 3-х последовательных этапов:

- первый этап характеризуется сближением сперматозоида и яйцеклетки до их контакта;
- второй этап начинается с прикрепления сперматозоида к поверхности яйцеклетки и осуществления контактных взаимодействий между ними;
- третий период начинается после проникновения сперматозоида в яйцеклетку и завершается объединением их ядер.

Дистантное взаимодействие между спермием и яйцом – узнавание на расстоянии, разрыхление оболочки яйцеклетки при изменении pH среды в присутствии большого числа сперматозоидов. Эти процессы обеспечиваются рядом факторов, среди которых особое место принадлежит гамонам (вещества, выделяемые половыми клетками, способствуют встрече сперматозоида с яйцеклеткой и их соединению). При контакте сперматозоида с оболочкой яйца происходит акросомная реакция. Она сводится к очень быстрым (занимающим не более 10-20 с) изменениям в акросомном аппарате головки сперматозоида, приводящим к высвобождению специальных ферментов, в частности, гиалуронидазы, которая разрушает слой фолликулярных клеток и позволяет сперматозоиду достичь поверхности яйца.

Слияние гамет и предотвращение полиспермии (цитогамия). Сперматозоид приближается к поверхности яйцеклетки и сливается с ее плазматической мембраной боковой поверхностью головки, образуя цитоплазматический мостик, по которому в цитоплазму переходят ядро и центриоль сперматозоида. Сперматозоид проникает в цитоплазму яйцеклетки, изменяется агрегатное состояние яйцеклетки, уплотняется оболочка, яйцеклетка становится непроницаемой для других сперматозоидов. У человека проникновение сперматозоида в яйцеклетку является сигналом для начала второго мейотического деления, которое приводит к образованию гаплоидного ядра яйцеклетки и трех полярных телец.

Слияние генетического материала. Высококонденсированное ядро сперматозоида начинает набухать, хроматин разрыхляется, и ядро превращается в структуру, названную мужским пронуклеусом. Такие же изменения происходят в женском ядре, которые приводят к образованию женского пронуклеуса. В процессе формирования пронуклеуса происходит синтез ДНК ($1n1x2c$), и пронуклеусы перемещаются к центру яйцеклетки (рис. 16). Затем ядерные оболочки пронуклеусов разрушаются, и пронуклеусы сливаются (кариогамия). При объединении пронуклеусов образуется зигота с диплоидным числом хромосом ($2n2x4c$).

Рис.16. Женский и мужской пронуклеусы человека, полученные через 16 ч. после оплодотворения *in vitro*

В результате оплодотворения в зиготе получается набор парных хромосом: половина хромосом отцовского, половина – материнского происхождения. В зиготе заложены новые комбинации генов и признаков. Восстановление диплоидности набора – сигнал к запуску первого митоза.

Особенности раннего онтогенеза

Зигота начинает делиться митотически. Далее проходят все этапы пренатального развития:

- **дробление** – серия митотических делений, в результате которых огромный объем цитоплазмы разделяется на различные клетки (бластомеры), у человека процесс заканчивается образованием бластоцисты;

- **гастрюляция** – интегрированный процесс перераспределения клеток бластулы. Во время гастрюлы клетки занимают новое положение и приобретают новых соседей. В этот период устанавливается план строения тела животного, состоящего из эктодермы (наружный слой) и энтодермы (внутренний слой), между экто- и энтодермой образуется третий слой – мезодерма – стадий трех зародышевых листков. Из каждого зародышевого листка формируются различные ткани и органы (табл. 1);

- **нейруляция** – процесс формирования нервной трубки, которая затем даст начало головному и спинному мозгу.

На 6-9-й день после оплодотворения развивающаяся зигота (бластоцист) погружается в стенку матки – имплантация (рис 17).

Рис. 17. Развитие зародыша человека от оплодотворения до имплантации

Наружные клетки бластоциста образуют трофобласт, а из внутренней массы будет развиваться сам зародыш. В трофобласте развиваются многочисленные выросты – ворсинки, в которые врастают клетки внезародышевой мезодермы, образуя там кровеносные сосуды. Трофобласт с ворсинками называют хорионом. Хорион играет важную роль в питании развивающегося зародыша и удалении конечных продуктов обмена. На ранних стадиях обмен веществами между зародышем и матерью проходит через ворсинки хориона, затем развивается особый орган – плацента, который более эффективно осуществляет обмен между зародышем и материнским организмом (рис. 18).

Рис. 18. Человеческий эмбрион и плацента на 40-1 день развития. Видно: расположение зародыша в амнионе, кровеносные сосуды и ворсинки хориона, начало образования плаценты

Таблица 1

Зародышевые листки и закладка органов

Зародышевые листки	Системы органов
Эктодерма	Кожа, нервная система, органы чувств
Энтодерма	Пищеварительная и дыхательная системы и пищеварительные железы

Мезодерма	Все ткани внутренней среды, мышечная ткань, выделительная система, семенники, яичники
-----------	---

В конце 3-й недели у зародыша начинают закладываться органы: начинает формироваться нервная, пищеварительная, кровеносная и др. системы. На пятой неделе образуются зачатки рук и ног. Между 6-й и 8-й намечаются черты лица. К 8-й неделе заканчивается закладка органов. Зародыш имеет длину 4 см и весит 5 граммов.

В конце 2-го месяца дифференцированы голова и туловище, на 3-м – конечности, на 5-м – прослушивается сердцебиение, плод начинает двигаться, в конце 6-го – созревают внутренние органы, на 8-м – плод жизнеспособен, но еще нуждается в условиях внутриутробного развития (табл. 2).

Таблица 2

Основные морфогенетические процессы развития человека

Морфогенетический процесс		Дни после оплодотворения
Дробление		0-8
Имплантация		6-7
Появление нервной пластинки		18-20
Первая жаберная дуга		20
Первое биение сердца		22
Начало развития нервной, пищеварительной систем и кровеносных сосудов		24
Появление щитовидной железы		27
Появление зачатка легкого	Зародыш чувствителен к медикаментам, вирусу краснухи	28
Появление пальцевых лучей верхн. конечностей		35
Дифференцировка семенников мужского пола		43
Разделение пальцев		43
Образование перегородок в сердце		46-47
Полное закрытие неба		56-58
1-е мейотическое деление ооцитов 1-го порядка у зародыша жен. пола		75

Сформированы все основные системы органов (но размеры их очень малы)	90
Роды	270

Перинатальный период начинается с 28 недели беременности, включая роды (натальный период), и заканчивается через 7 дней. После чего начинается постнатальный период, включающий в себя всю жизнь человека от рождения до смерти: послеродовой (новорожденный, первый месяц после рождения), грудной (до 12 месяцев), ясельный (1-3 года), дошкольный (3-7 лет), школьный (детский, подростковый и юношеский), молодость, зрелость, пожилой возраст, старость.

Тератология

Процесс индивидуального развития организма, начинающийся с момента оплодотворения, имеет ряд критических периодов. Критическими периодами называют определенные этапы в онтогенезе, когда организм является наиболее уязвимым к различным факторам, воздействующим на организм. Группу факторов, которая приводит к развитию грубых аномалий, называют тератогенами; а науку, изучающую эти аномалии, тератологией.

Тератогены, действующие в период эмбрионального, или зародышевого развития (с момента оплодотворения яйцеклетки до завершения основных процессов органогенеза, т.е. до конца второго – начала третьего месяца внутриутробной жизни) приводят к грубым аномалиям развития. Гибель зародышей в этот период развития достигает 70%, из каждых 10 зачатий 7 заканчиваются гибелью. Большинство зародышей гибнет в первые дни своего существования. В качестве основной причины выделяют патологии первых дроблений зиготы.

Вторым периодом внутриутробного развития является плодный, или фетальный период (с конца второго – начала третьего месяца вплоть до родов). Аномалии развития, возникающие в этот период, приводят к нарушению становления систем и органов. Плод, как правило, не погибает, но у него развиваются пороки развития, которые приводят к появлению уродств. Важное значение для здоровья ребенка имеет период беременности, охватывающий последние дни и часы пребывания в утробе матери.

На ранних стадиях эмбриогенеза выделяют, так называемые, критические периоды, во время которых развивающийся орган особо чувствителен к различным экстремальным факторам (табл. 3). Если женщина заболит краснухой между 3-9-й неделями беременности, то риск поражения плода такими заболеваниями, как порок сердца (6-7-я недели беременности), катаракта (3-5-я недели) и глухота (8-9-я недели) особенно высок. До и после этого срока краснуха не вызывает пороков развития плода. Сходное действие предполагается у вирусов гриппа, оспы, паратифа.

Тератогенным действием обладает ионизирующее облучение между 2-й и 8-й неделями эмбриогенеза его влияние особенно сильно. Если в это время зародыш получил дозу больше 25 рад, рекомендуется прерывать беременность. Случайное возникновение пороков развития может быть вызвано воздействием химических, в том числе медикаментозных факторов на плод.

В 1923 г. Стоккард выдвинул три основных положения тератологии:

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

Тератогенными факторами, нарушающими пренатальное развитие, являются:

- **физические** – радиация, рентген-лучи, гипо- и гипероксия, гипотермия и т.д.;
- **химические** – этиловый спирт, наркотики, некоторые пищевые консерванты, красители и добавки, моющие средства, ряд лекарственных препаратов: стрептомицин, тетрациклин, талидомид и др.;
- **биологические** – инфекционные болезни: краснуха, корь, грипп, полиомиелит, сифилис, герпес и т.д.

В последние годы был обнаружен новый тератоген – 13-цис-ретиноевая кислота (аналог витамина А). Этот препарат широко использовался в медицинской практике для лечения угрей. Ранее было показано, что аналоги витамина А могут оказывать вредное действие на беременных самок различных животных, и поэтому этикетка на препарате предупреждала, что им не должны пользоваться беременные женщины. Однако некоторые женщины пользовались им во время беременности и сохранили беременность. У них из 59 плодов 26 родились без заметных дефектов, 12 были спонтанно абортированы и 21 родился с уродствами. Эти дети имели множественные пороки развития: аномалии ЦНС, отсутствие или деформация ушей, расщепленное небо и др. Более детальный анализ позволил выявить критические дни для тератогенного эффекта ретиноевой кислоты, которые приурочены к 20-35 суткам после оплодотворения.

Новак (Nowack, 1965) обнаружил, что талидомид является тератогенным в период от 20 до 36 суток после оплодотворения. Специфичность действия талидомида показана на рис. 19. После трагедии с талидомидом, в результате которой родилось более 7000 уродливых детей, начали разрабатываться схемы проверки лекарственных препаратов на тератогенный эффект. На сегодняшний день нет единого мнения, как надо испытывать тератогенность веществ для зародышей человека (результаты проверки зависят от межвидовых различий в метаболизме животных). В интересах здоровья ребенка следует проявлять

крайнюю осторожность и, по возможности, вообще воздерживаться от приема лекарственных препаратов, особенно в первом триместре беременности.

Таблица 3

Критические периоды эмбриогенеза человека, в неделях

Деление зиготы, имплант		Эмбриональный период						Плодный период			Роды
1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	20-36	38
Зародыш обычно погибает в присутствии тератогенов		Центральная нервная система									
		Сердце									
		Верхние конечности									
		Глаза									
		Нижние конечности									
		Зубы									
		Твердое небо									
		Наружные половые органы									
		Уши									

В 1961 г. два исследователя независимо друг от друга (McBride, 1961; Lenz, 1962) показали, что **талидомид** (транквилизатор, который широко рекламировали как успокоительное средство) индуцирует появление очень редко встречающегося уродства – фокомелии – отсутствие или недоразвитие конечностей (рис. 20).

Рис. 19. Изменение чувствительности к тератогенному действию талидомида у раннего зародыша человека

Рис. 20. Структура талидомида (А) и его тератогенный эффект. (В) Фокомелия у новорожденного младенца, мать которого принимала талидомид в течение двух первых

месяцев беременности

Пороки развития не наследуются. Риск повторного рождения больного ребенка с аналогичным пороком предельно мал.

Репозиторий ВГУ

ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ

Основные понятия и термины в современной генетике

Ген – единица наследственной информации, участок ДНК, кодирующий синтез одной белковой молекулы или полипептида.

Аллель – одно из возможных состояний гена, каждое из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов.

Локус – место положения гена в хромосоме.

Гетерозигота – особь, содержащая доминантный и рецессивный аллели в соответствующем локусе гомологичных хромосом (Aa).

Гомозигота – особь, несущая одинаковые аллели в данном локусе гомологичных хромосом (AA или aa).

Доминантный ген – преобладающий, который подавляет проявление других аллелей.

Рецессивный ген – ген, проявление которого подавляется другими аллелями данного гена.

Существует определенная символика при скрещивании. Система обозначений следующая: **P** – обозначает родителей (от латинского слова *Perenta* – родители); **G** – гаметы (от лат. *gametes* – гаметы); **F** – с цифровым индексом обозначает последующие поколения (от лат. *Filii* – дети); «х» – скрещивание особей, женский организм (записывается первым) обозначается символом «зеркало Венеры» (♀); мужской организм – символом «щит и копье Марса» (♂); задатки (гены) обозначаются буквами латинского алфавита: доминантные признаки – прописными (A, B, C и т.д.), рецессивные – строчными (a, b, c и т.д.).

Моногибридное скрещивание

Сущность первых экспериментов Г. Менделя сводились к скрещиванию двух рас садового гороха, отличающихся по одной паре альтернативных признаков. Такое скрещивание получило название моногибридного. Мендель опылял растения с желтыми горошинами пыльцой растений с горошинами зеленого цвета. В первом гибридном поколении наблюдалось единообразие особей, причем у гибридов проявлялся признак только одного родителя. Явление доминирования у особей первого поколения одного признака над другим и единообразие гибридов по этому признаку впоследствии было названо первым законом Менделя.

фенотип:	желтые	зеленые
	P: ♀ AA	х ♂ aa
	G: A	a
генотип:	F₁:	Aa
фенотип:	все растения имеют	

горошины желтого цвета

Первый закон Менделя: при скрещивании двух особей чистых линий одного вида, отличающихся по одному признаку, гибриды первого поколения по данному признаку будут единообразными как по фенотипу, так и по генотипу.

Закон расщепления

Во втором поколении при скрещивании особей первого поколения между собой наблюдалось выщепление подавленного (рецессивного) в предыдущем поколении родительского признака у $\frac{1}{4}$ части потомства:

фенотип:	желтые	желтые
P:	♀ Aa	♂ Aa
G:	Aa	Aa
генотип:	F ₂ : 1AA; 2Aa; 1aa	
фенотип:	3 части желтых и 1 часть зеленых горошин	

Второй закон Менделя: при скрещивании гибридов первого поколения между собой во втором поколении наблюдается расщепление по альтернативным признакам в соотношении: 3 части особей с доминантным признаком к 1 части особей с рецессивным признаком. Расщепление по фенотипу 3:1, по генотипу 1:2:1.

Однако идеального соотношения 3:1 не обнаружилось ни в одном опыте. Для объяснения этого явления Мендель предложил ряд постулатов.

Во-первых, согласно Менделю, наследуются не признаки, а половые (наследственные) задатки, т.е. материальные частицы, передающиеся потомству с половыми продуктами родительских особей. Отсюда следует, что явление наследственности дискретно.

Во-вторых, наследственные задатки, детерминирующие тот или иной признак или свойство, парные, т.е. один задаток гибрид получает от материнской особи, другой – от отцовской. При этом оба родительских организма равноценны, так как в равной степени передают признаки дочернему поколению.

В-третьих, в половых клетках число наследственных задатков уменьшается вдвое. Гаметы мужской и женской особи несут по одному аллелю из пары. При этом в половых клетках гибрида аллели пары альтернативных признаков не смешиваются. Гибриды образуют два типа гамет: А и а; гамета А «чиста» от а и наоборот. Это явление несмешиваемости в половых клетках наследственных задатков известно под названием гипотезы чистоты гамет, получившей значимость генетического закона. Оно обусловлено цитологическим механизмом мейоза, когда в результате деления первичной половой клетки дочерние получают по одной хромосоме из каждой пары гомологичных хромосом.

Аллельные гены и их взаимодействие

Аллельные гены – это гены, которые локализованы в гомологичных хромосомах и определяющих развитие альтернативных признаков.

Аллельные гены взаимодействуют между собой по *принципу доминирования*. Доминантные аллели проявляют свое действие как в гомозиготном (AA), так и гетерозиготном (Aa) состоянии. Рecessивные аллели проявляются фенотипически только в гомозиготном состоянии (aa).

Выделяют следующие основные взаимодействия аллельных генов: полное доминирование, неполное доминирование, сверхдоминирование и кодоминирование.

Полное доминирование – это тип взаимодействия двух аллелей одного гена, когда один из них полностью исключает проявление действия другого. Примером такого взаимодействия аллельных генов может служить доминирование пурпурной окраски цветков у гороха над белой, гладкой формы семян над морщинистой, у человека – темных волос над светлыми, карих глаз над голубыми и т.д. Например: AA – карие глаза, aa – голубые глаза:

фенотип: карие голубые
P: ♀ AA x ♂ aa
G: A a
F₁: Aa
 фенотип: карие глаза

Неполное доминирование наблюдается в том случае, когда признак у гетерозиготы (Aa) по выраженности оказывается промежуточным между фенотипами гомозигот AA и aa. Примером неполного доминирования является наследование окраски цветков у растений ночной красавицы. Так, гомозиготные растения имеют либо красные цветки (AA), либо белые (aa), а гетерозиготные (Aa) – розовые. При скрещивании растения с белыми цветками в F₁ у всех растений будут розовые, т.е. наблюдается промежуточный характер наследования:

фенотип: красные белые
P: ♀ AA x ♂ aa
G: A a
F₁: Aa
 фенотип: все розовые цветки

При неполном доминировании изменяется характер расщепления во втором поколении, так как фенотип гетерозигот отличается от фенотипа гомозигот. В этом случае расщепление по фенотипу (1:2:1) и по генотипу

(1:2:1) совпадает: 1 часть имеет красную окраску цветков (AA), 2 – части – розовую (Aa) и 1 часть – белую (aa).

Неполное доминирование широко распространено. Оно наблюдается в наследовании курчавости волос у человека, окраски оперения у кур и т.д.

фенотип: розовые розовые
P: ♀ Aa x ♂ Aa
G: Aa Aa
F₂: 1AA; 2Aa; 1aa
 фенотип: 1 красные, 2 розовые, 1 белые

Сверхдоминирования – это большая степень выраженности признака у гетерезиготной особи (Aa), чем у любой из гомозигот (AA и aa). Сверхдоминирование наблюдается при скрещивании чистых линий у кукурузы, сахарной свеклы, томатов, гречихи и других культурных растений, а также у домашних животных. Например, продолжительность жизни у мушки дрозофилы, где AA – нормальная жизнедеятельность, aa – летальный исход, Aa – увеличение продолжительности жизни:

P: ♀ Aa x ♂ Aa
G: A a A a
F₂: 1AA; 2Aa; 1aa

Иногда два доминантных аллеля из одной пары оказывают совместное действие. При этом ни один из них не доминирует. Участие обоих аллелей в формировании признака особи называется **кодоминированием**. Примером кодоминирования служит наследование групп крови у человека. Первая группа крови 0 (I) определяется геном I^0 , вторая A (II) – геном I^A , третья B (III) – геном I^B . Гены I^A и I^B – доминантны по отношению к I^0 , и в тоже время кодоминантны и при совместном взаимодействии $I^A I^B$ определяют четвертую AB (IV) группу крови.

Изучая моногибридное скрещивание, Мендель разработал разные типы скрещиваний:

- **возвратное** – скрещивание гибрида с родительской особью;
- **прямое и обратное скрещивания**, которые характеризуются взаимопротивоположным сочетанием анализируемого признака и пола. Например, если в одном скрещивании женская особь – доминантная гомозигота, а мужская – рецессивная гомозигота, то в обратном скрещивании материнский организм будет иметь рецессивный фенотип, а отцовский – доминантный;

- **анализирующее** – скрещивание гибрида (Aa) с рецессивной гомозиготой (aa).

$$\begin{array}{rcl}
 \text{P} & \text{♀} & \text{Aa} \times \text{♂ aa} \\
 \text{G} & & \text{A a} \quad \text{a a} \\
 \text{F}_1 & & 2\text{Aa}; 2\text{aa}
 \end{array}$$

Дигибридное скрещивание

Скрещивание, при котором родительские формы отличаются по двум парам альтернативных признаков (по двум парам аллелей), называется *дигибридным*. Для дигибридного скрещивания Мендель использовал гомозиготные растения гороха, различающиеся одновременно по двум парам признаков. Одни из скрещиваемых растений имели желтые гладкие семена, другие – зеленые морщинистые.

Все гибриды первого поколения этого скрещивания имели желтые гладкие семена. Следовательно, желтая окраска семян доминирует над зеленой и гладкая форма над морщинистой. Обозначим аллели желтой окраски А, зеленой – а, гладкой формы В, морщинистой – в.

фенотип: желтые гладкие зеленые морщинистые

$$\begin{array}{rcl}
 \text{P:} & \text{♀} & \text{AABB} \times \text{♂ aabb} \\
 \text{G:} & & \text{AB} \quad \text{ab} \\
 \text{F}_1: & & \text{AaBb}
 \end{array}$$

фенотип: все семена желтые и гладкие

Во втором поколении после самоопыления гибридов F_1 в соответствии с законом расщепления вновь появились морщинистые и зеленые семена. При этом в опытах Менделя наблюдались следующие сочетания признаков: 315 желтых гладких, 101 желтое морщинистое, 108 зеленых гладких и 32 зеленых морщинистых семян, т.е. соотношение, очень близкое к 9:3:3:1. Для анализа расщепления в F_2 необходимо составить решетку Пеннета. В решетку по вертикали вписываются гаметы одного родителя, по горизонтали – гаметы другого родителя:

Гаметы	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB желтый гладкий	AABb желтый гладкий	AaBB желтый гладкий	AaBb желтый гладкий
Ab	AABb желтый гладкий	AAbb желтый морщинистый	AaBb желтый гладкий	Aabb желтый морщинистый
aB	AaBB желтый гладкий	AaBb желтый гладкий	aaBB зеленый гладкий	aaBb зеленый гладкий
Ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

	желтый гладкий	желтый морщинистый	зеленый гладкий	зеленый морщинистый
--	-------------------	-----------------------	--------------------	------------------------

Из таблицы видно, что желтых 12 семян, морщинистых – 12, зеленых – 4, морщинистых – 4. Так, расщепление по фенотипу будет 12:4 или 3:1. Расщепление по генотипу по гену А будет: АА – 4, Аа – 8, аа – 4, т.е. 1:2:1. Аналогично наблюдается расщепление и по гену В.

Проведенные наблюдения показывают, что отдельные пары признаков ведут себя в наследовании независимо. Этот феномен отражает сущность **третьего закона Менделя – закона независимого наследования признаков, или независимого комбинирования генов.**

При скрещивании особей, отличающихся друг от друга по двум и более парам альтернативных признаков, гены и соответствующие им признаки наследуются независимо друг от друга и комбинируются во всех возможных сочетаниях.

Полигибридные скрещивания

Более сложно наблюдать за наследованием признаков при скрещивании особей, различающихся по многим признакам. Однако можно упростить задачу и рассчитать вероятность проявления тех или иных фенотипических классов, а также расщепление во втором поколении, если учесть, что количество гамет у гетерозиготной особи равно $2n$ (n – число пар генов в гетерозиготном состоянии), а расщепление во втором поколении составляет $(3+1)^n$, где n – число аллельных пар. Из этого следует, что у особей Аа может образоваться 2 типа гамет, у АаВв – 4 типа, у АаВвСс – 8 типов и т.д. Расщепление же в моногибридном скрещивании составляет $(3+1)^1=3:1$, т.е. 2 фенотипических класса, в дигибридном $(3+1)^2=9:3:3:1$ – 4 фенотипических класса; тригибридном $(3+1)^3=27:9:9:9:3:3:3:1$ – 8 фенотипических классов и т.д. Количество фенотипических классов во втором поколении соответствует числу гамет, образуемых гибридной особью с соответствующим количеством пар альтернативных признаков. Для сохранения и проявления этих закономерностей необходимо, чтобы все типы гамет, образующихся у гибридной особи с одинаковой вероятностью, а также все их комбинации обладали одинаковой жизнеспособностью и чтобы условия внешней среды были оптимальными для их реализации.

ГЕНЕТИКА ПОЛА

Половое размножение присуще большинству живых организмов. Оно обеспечивает определенный уровень комбинативной изменчивости и дает возможность обмена наследственной информацией в ряду поколений внутри одного вида.

Существование полового процесса у прокариот и эукариот предполагает наличие по крайней мере двух полов. В природе чаще всего встречается раздельнополость, т.е. самостоятельное существование женских и мужских особей. Однако у животных, а чаще у растений имеются формы, у которых оба пола существуют совместно. Это так называемый *гермафродитизм*. Раздельнополость при половом размножении связана с понятиями «пол», «половой диморфизм», «половые признаки».

Пол представляет собой совокупность признаков и свойств организма, обеспечивающих воспроизведение потомства и передачу наследственной информации.

Половой диморфизм – это различия морфологических, физиологических и биохимических признаков особей разных полов, т.е. признаков, по которым женская особь отличается от мужской. У прокариот черты полового диморфизма выражены слабо и ограничиваются наличием в «мужских» бактериальных клетках половой плазмиды – эписомы.

Все признаки, отличающие один пол от другого, условно делят на две группы: первичные и вторичные.

Первичные половые признаки обеспечивают образование гамет и их соединение в процессе оплодотворения. К ним относятся такие признаки, как наличие определенного типа гонад (у самок яичники, продуцирующие яйцеклетки; у самцов – семенники, продуцирующие спермии) и органов, непосредственно связанных с процессом размножения (половые пути, выводящие гаметы; копулятивные органы и т.д.).

Вторичные половые признаки – это совокупность морфологических и физиологических признаков и свойств, определяющих фенотипические различия между особями разных полов (тип волосяного покрова, тембр голоса, брачная окраска у животных и др.). Они непосредственно не связаны с гаметогенезом и оплодотворением. Их значение в размножении косвенное, но формирование контролируется деятельностью половых гормонов, т.е. связано с функцией гонад. Так, у мужчин, лишенных семенников в детстве, вторичные половые признаки не формируются: у них остается мальчишеский голос, не растут усы и борода, распределение жира на теле идет по женскому типу. Если по какой-то причине семенники удаляются у взрослого мужчины или функция их

подавляется вследствие заболевания, вторичные половые признаки у него атрофируются. Подавление функции яичника у женщин (опухоль яичника, гормональная недостаточность, неправильное гормональное лечение) приводит к развитию мужских вторичных половых признаков (грубеет голос, проявляются усы и борода).

Соотношение полов

Различают **первичное соотношение полов**, точнее соотношение эмбрионов и **вторичное** – соотношение мальчиков и девочек среди новорожденных. Оказалось, что первичное соотношение полов асимметрично: эмбрионов мужского пола в 1,5 раза больше, чем эмбрионов женского пола. Вторичное соотношение полов примерно = 1,06.

Почему же на момент зачатия Y-сперматозоиды имеют больше преимущества перед X-сперматозоидами? Чем вызвано уменьшение этого соотношения в период между зачатием и рождением? Что подтверждает диагностика пола плода при самоабортах?

В последнее время накопился большой материал об индивидуальных, возрастных, видовых и, главное, половых различиях реактивности организмов. Средняя продолжительность жизни женщин на 10-11, а в Европе и Америке на 7-10 лет выше, чем у мужчин. Разрыв этот в последние годы продолжает увеличиваться. На сегодняшний день эти факты интерпретируют следующим образом. Мальчиков на момент зачатия значительно больше, так как X-сперматозоиды значительно тяжелее, чем Y-сперматозоиды (X-хромосома значительно больше по размерам и относится к группе крупных хромосом, а Y-хромосома – самая малая в кариотипе), в связи с чем Y-сперматозоид, имея меньшую массу, имеет большую скорость передвижения и скорее достигает цели, чем X-сперматозоид.

Низкая жизнеспособность мужских эмбрионов и в последующем – особей мужского пола объясняется другой гипотезой, связанной с уровнем метаболических процессов в организме, формирующем быстрый тип старения (короткожительство) и медленный тип старения (долгожительство). Мужской пол физически сильнее женского, но генетически слабее, что связано, возможно, с разной биологической значимостью полов. Считают, что тип старения связан с X-хромосомами: долгожительство – доминантно, а короткожительство – рецессивно. У мужчин только одна X-хромосома, значит, если она может обеспечивать альтернативно с равной вероятностью доминантность и рецессивность, то генетическая вероятность долгожительства – 0,5 и короткожительства – 0,5. У женщин пара X-хромосом, здесь вступают в силу законы Менделя, значит соотношение в популяции доминантных и рецессивных фенотипов будет 3:1, т.е. среди женщин вероятность встречаемости долгожителей – 0,75 и короткожителей 0,25.

Кроме этой гипотезы существуют и другие:

- более активный образ жизни у мужчин приводит к быстрому изнашиванию организма;
- высокая устойчивость женского пола связывается с дополнительным биоритмом – эстрагенитальными ритмами жизнедеятельности (связанными с колебаниями уровня половых гормонов в период половозрелости); в связи с этим рекомендуют мужчинам создавать искусственные ритмы, например, подвергаться периодическим нагрузкам – физическим (бег, прыжки и т.д.) и даже нервным.

Возможно ли предопределить пол у человека?

В прошлом веке индейцы племени хавасупаи обладали удивительной способностью влиять на пол своих будущих детей. Сходный эффект неслучайного распределения полов известен у филиппинцев, индейцев Венесуэлы, аборигенов Австралии. Они не испытывали влияния цивилизации и практически не пользовались контрацепцией. Во Франции и Англии сразу после каждой из двух мировых войн наблюдалось странное возрастание числа мальчиков из числа новорожденных, отцы которых были солдатами. Отмечено, что профессия родителей или их заболевания могут влиять на пол детей. Например, среди детей водолазов, анестезиологов, пилотов и священников чаще встречаются девочки. Как и у мужчин, больных лимфомой Ходжкинса. У женщин с гепатитом А или шизофренией чаще рождаются дочери, чем сыновья.

Существуют несколько гипотез, объясняющих, как происходит предопределение пола у человека.

Гипотеза Мартина: среди сперматозоидов выделяют «зайцев» – У-сперматозоиды и «черепах» – Х-сперматозоиды. У-сперматозоиды активнее, чем Х-сперматозоиды, но быстрее погибают. Если яйцеклетка готова к оплодотворению, то первым ее оплодотворяют У-сперматозоиды, а если нет, то вероятность оплодотворения Х-сперматозоидом возрастает, т.к. У-сперматозоиды быстро погибают. У молодоженов, часто занимающихся сексом, У-сперматозоиды постоянно присутствуют в половых путях женщины и оплодотворяют яйцеклетку. Спустя несколько лет ситуация меняется (когда секс становится эпизодическим), и яйцеклетки оплодотворяются более долгоживущими Х-сперматозоидами. Поэтому первые дети после свадьбы – обычно мальчики, а более поздние – девочки. Аналогично в ситуациях в семьях вернувшихся с фронта солдат.

Другая гипотеза была предложена *Джеймсом*, утверждавшим, что закономерности распределения полов обусловлены гормональными изменениями в организме родителей. Он считает, что повышение уровня тестостерона и эстрогенов у обоих родителей увеличивает вероятность рождения мальчиков, а возрастание уровня гонадотропинами – девочек. Предложения основаны на клинических наблюдениях: лечение бесплодия

гонадотропинами у женщин приводило к рождению дочерей, а у мужчин – сыновей. Джеймс, как и Мартин, считает, что при быстром оплодотворении чаще рождаются мальчики, но связывает с соотношением половых гормонов в момент зачатия. В первой половине менструального цикла до момента готовности яйцеклетки к оплодотворению уровень тестостерона и эстрогенов высок, что приводит к рождению мальчиков. Далее по циклу возрастает уровень гонадотропинов, которые обуславливают зачатие девочек.

Доминирование в поведении и агрессивность связывают с высоким уровнем тестостерона в крови. Предварительные данные говорят о положительной зависимости между высоким социальным статусом женщины и рождением у нее сыновей, хотя исследования по выявлению уровня тестостерона на пол будущего ребенка не проводились.

Третья гипотеза выдвинута *Триверсом и Виллардом*. Они предположили, что соотношение полов у млекопитающих объясняется адаптивными механизмами (особенно у полигамных, проявляющих заботу о потомстве). Если самка ослаблена, то пол скорее всего будет женским (будущая самка, даже не очень сильная, сможет найти себе супруга). Если же у матери прекрасное физическое здоровье, то, скорее всего, это будет самец (сильный самец сможет иметь много детенышей, а слабый у полигамных видов часто не имеет потомства). Гипотеза была подтверждена при изучении паукообразных обезьян. В применении к человеческому обществу эта гипотеза позволяет найти определенную взаимосвязь между социальным статусом человека и полом его детей.

Мюллер собрал данные о статистически достоверном преобладании сыновей среди детей, рожденных в семьях с высоким социальным статусом. Обратная тенденция наблюдается среди людей низкого социального положения.

Лоррен и Столковский предложили метод, с помощью которого можно *планировать пол будущего ребенка*. Его суть в особом режиме питания, при котором в течение 6 недель, предшествующих зачатию, необходимо отдавать предпочтение определенным пищевым продуктам. Им была обследована экспериментальная группа женщин, из которых 87% родили ребенка запланированного пола. Оказалось, что женщины, которые хотят иметь сыновей, должны употреблять острые продукты с повышенным содержанием солей (натрия и калия). Женщины, желающие иметь дочерей, должны есть больше молочных продуктов, богатых кальцием и магнием. Женщины обязаны придерживаться установленного рациона. Те, кто уже имеет несколько дочерей, но хотят сына, должны выдержать рацион в течение 3-4 месяцев. Хотя пока не ясно, каким образом рацион влияет на пол эмбриона.

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И СРЕДА

Изменчивость – способность организмов приобретать новые или утрачивать прежние признаки или свойства. Изменчивость обеспечивает способность организма адаптироваться и существовать в различных жизненных формах. Порождая колоссальное многообразие живого.

Индивидуальную изменчивость легко обнаружить у организмов любых видов, стоит лишь подвергнуть их тщательному обследованию. В человеческих популяциях наблюдается изменчивость по характерным чертам лица, цвету и форме волос, пигментации кожи, телосложению, росту, весу, группам крови и т.д. На современном этапе к основным видам изменчивости относят генотипическую (передаваемую по наследству) и фенотипическую (не наследственную) изменчивость.

Онтогенетическая изменчивость

Разновидностью фенотипической изменчивости является **онтогенетическая** изменчивость, которая связана с определенной схемой развития организма в процессе онтогенеза, при этом генотип не претерпевает изменений, а фенотип меняется в соответствии с каждым этапом развития, благодаря морфогенезу и дифференцировке клеток. *Морфогенез* – это возникновение новых структур на каждом этапе развития, определяемое генетическим аппаратом клеток, может осуществляться благодаря контактными и дистантными межклеточными воздействиями, которые контролируют этот процесс. В случае нарушения морфогенеза возникают тератомы (уродства), в том числе и новообразования.

Фенотипическое проявление любого признака обусловлено результатом взаимодействия генов и средовых факторов. Существуют две формы изменчивости: дискретная и непрерывная. При дискретной изменчивости четко выражены фенотипы, а промежуточные формы отсутствуют. Например, группы крови у человека, резус-фактор.

Признаки, для которых характерна дискретная изменчивость, обычно контролируются одним или двумя генами, и внешние условия мало влияют на их фенотипическую экспрессию. Ее иногда называют качественной изменчивостью, поскольку она ограничена четко выраженными признаками, в отличие от количественной непрерывной изменчивости. У человека примерами непрерывной изменчивости могут быть линейные размеры тела, вес, колебания кровяного давления, pH крови и т.д. Признаки, для которых характерна непрерывная изменчивость, обусловлены, как правило, совместным взаимодействием многих генов и факторов среды.

Что касается таких человеческих качеств, как интеллект, поведение, темперамент, они зависят как от наследственных, так и средовых факторов. Именно эти различия создают фенотипическую индивидуальность у людей. Согласно современным концепциям, именно взаимодействия генетической и средовой изменчивости являются ведущими в формировании фенотипического разнообразия психологических и психофизиологических особенностей человека.

Модификационная изменчивость

Модификационная изменчивость отражает изменение фенотипа под действием средовых условий, не затрагивающих генотип, но определяемых им.

Интенсивность модификационных изменений пропорциональна степени, силе и продолжительности действия на организм фактора, ее вызывающего.

Модифицирующие условия среды воздействуют на организм в чувствительные (критические) периоды развития, изменяя их течение. Отрезок времени, в течение которого можно вызвать модификацию определенного признака, называют модификационным периодом. На многие признаки можно влиять в течение длительного периода, а для других характерен определенный короткий чувствительный отрезок онтогенеза. Масштабы модификационной изменчивости ограничиваются обусловленной генетически нормой реакции. В некоторые периоды развития модификации могут вообще не образовываться.

Фенотип индивидуума зависит в целом от генотипа и факторов внешней среды, в которой он существует. Даже в тех случаях, когда различия между признаками являются чисто генетическими, то для выявления этих признаков необходимы определенные условия внешней среды, и наоборот, различия, обусловленные исключительно факторами среды, касаются признаков, определяемых генетически. Например, у жителей высокогорья уровень гемоглобина и эритроцитов в крови значительно выше (на 30%), чем у жителей равнин. Однако способность к изменению числа эритроцитов в зависимости от парциального давления кислорода обусловлена генетически. В большинстве случаев различия между индивидуумами определяются двумя группами факторов – генетическими и средовыми. Различия в росте обусловлены генетически, но они подвержены также и влиянию внешней среды. Рост существенно зависит от питания, климатических условий и т.д. Наследственная основа модификаций связана с генотипически обусловленной нормой реакции.

Норма реакции – пределы, в которых возможно варьирование (изменение) проявления признака данного генотипа. Иначе говоря, организм наследует не признак, как таковой, а способность формировать определенный фенотип в конкретных условиях среды.

Для характеристики модификаций пользуются статистическими показателями: среднее арифметическое, коэффициент вариации, дисперсия, а также используют графическое построение вариационной кривой для характеристики варьирующего признака. Модификационная (вариационная) кривая – кривая, параметры которой характеризуют количественный признак и его вариацию. Закономерность этой кривой заключена в том, что чем меньше отдельные значения отклоняются от средней, тем чаще они встречаются, и наоборот.

Модификационный размах – широта модификационных изменений признака или организма, характеризующаяся по крайним отклонениям от среднего проявления признака.

Мерой, характеризующей роль факторов наследственности и среды в определении фенотипической variability, является наследуемость.

Наследуемость (H) – обозначает ту часть общей фенотипической изменчивости, которая обусловлена генетическими различиями.

Фенокопии и морфозы

Характер изменений, вызываемых двумя группами факторов, часто бывает сходным: фактор внешней среды и аномальные гены вызывают порой сходные эффекты. Например, у женщин, перенесших краснуху на ранних стадиях беременности, часто рождаются глухонемые дети или дети с врожденной катарактой. Фенотипы этих отклонений неотличимы от соответствующих генетических аномалий. Такие изменения относят к фенокопиям.

Фенокопия – изменение признака под влиянием внешних факторов в процессе его развития, зависящего от определенного генотипа, ведущего к копированию признаков, характерных для другого генотипа или его отдельных элементов. Такие изменения вызваны факторами внешней среды, однако их фенотип напоминает (копирует) проявление наследственных синдромов. Возникшие фенотипические модификации не наследуются (генотип не изменяется). Фенотипическая идентичность эффекта мутаций и фенокопии не всегда указывает на прямую связь между действием внешних условий и данной мутацией, т.к. развитие признака идет через ряд связанных между собой звеньев. Конечный фенотипический эффект может не зависеть от того, какое из звеньев цепи было исключено или изменено. Установлено, что возникновение фенокопий связано с влиянием внешних условий на определенную ограниченную стадию развития (воздействия до или после прохождения такой чувствительной фазы не приводят к развитию фенокопий). Более того, один и тот же агент в зависимости от того, на какую фазу он действует, может копировать разные мутации, или даже одна стадия реагирует на один агент, другая на другой. Для вызывания одной и той же фенокопии могут быть использованы разные агенты, что указывает на отсутствие связи между

результатом изменения и воздействующим фактором. Относительно легко воспроизводятся сложнейшие генетические нарушения развития, тогда как копировать признаки значительно труднее. Это указывает на то, что легче изменить вторичные реакции, чем повлиять непосредственно на действие гена.

Примером проявления фенокопий могут служить заболевания, приводящие к кретинизму, которые могут быть обуславливаются наследственными и средовыми (в частности, отсутствием йода в рационе ребенка, независимо от его генотипа) факторами.

В подавляющем большинстве случаев модификации представляют собой полезные для организмов приспособления, т.к. являются основой механизмов адаптации, но в ряде случаев они не имеют приспособительного значения, представляя собой аномалии и уродства. Такие модификации называются морфозами.

Морфозы – это изменения фенотипа вследствие реакции организма на факторы внешней среды, которым особи в нормальных условиях жизни подвергаются редко или вообще не подвергаются: обычно организм к таким воздействиям не адаптируется. Типичные морфозы связаны с воздействием различных химических веществ (хемоморфозы) или радиацией (радиоморфозы). Модификации, в отличие от морфозов, являются адаптивными реакциями на внешние воздействия. Модификации не нарушают нормальной жизнедеятельности организма и отношений организма со средой.

Экспрессивность, пенетрантность

Термины «пенетрантность» и «экспрессивность» были предложены Тимофеевым-Ресовским в 1927 г.

Пенетрантность характеризуется частотой или вероятностью проявления аллеля определенного гена и определяется процентом особей популяции, у которых он фенотипически проявился. Различают полную (проявление признак у всех особей) и неполную (у части) пенетрантность. Количественно пенетрантность выражается долей особей в процентах, у которых данный аллель проявляется. Так, например, пенетрантность врожденного вывиха бедра у человека составляет 25%, это указывает на то, что лишь у $\frac{1}{4}$ генотипов, несущих определенный ген, проявляется его фенотипический эффект.

В основе неполной пенетрантности лежит взаимодействие генетических и средовых причин. Знание пенетрантности определенных аллелей необходимо в медико-генетическом консультировании для определенной возможного генотипа «здоровых» людей, в роду которых встречались наследственные болезни. К случаям неполной пенетрантности можно отнести проявление генов, контролирующих ограниченные полем и зависимые от пола признаки.

Экспрессивность – степень фенотипического проявления гена, как мера силы его действия, определяемая по степени развития признака. Экспрессивность у обоих полов может быть одинаковой, если выраженность признака при одинаковом генотипе колеблется от особи к особи. При отсутствии изменчивости признака, контролируемого данным аллелем, говорят о постоянной экспрессивности (однозначная норма реакции). Например, аллели групп крови АВО у человека практически имеют постоянную экспрессивность. Другой вид экспрессивности – изменчивая или варьирующая. В основе лежат различные причины: влияние условий внешней среды (модификации), генотипической среды (при взаимодействии генов).

Степень экспрессивности оценивается количественно с помощью статистических показателей. В случаях крайних вариантов изменения экспрессивности (полное отсутствие признака) используют дополнительную характеристику – пенетрантность. Хорея Гентингтона может служить примером неполной и варьирующей экспрессивности проявления доминантного гена. Возраст первого проявления хорей Гентингтона разнообразен. Известно, что у некоторых носителей она так и не проявляется (неполная пенетрантность), кроме того, этот ген имеет варьирующую экспрессивность, так как носители заболевают в различном возрасте.

Генотипическая изменчивость

Генотипическая изменчивость – изменения, произошедшие в структуре генотипа и передаваемые по наследству. К этому типу изменчивости относят комбинативную и мутационную изменчивости, которые увеличивают внутривидовое разнообразие в природе.

Комбинативная изменчивость

Комбинативная изменчивость возникла с появлением полового размножения, она связана с различными вариантами *перекомбинации родительских задатков* и является *источником бесконечного разнообразия сочетаемых признаков*. Дети, рожденные в разное время у одной родительской пары, похожи, но всегда отличаются рядом признаков.

Комбинативная изменчивость обуславливается вероятностным участием гамет в оплодотворении, имеющих различные перекомбинации хромосом родителей. При этом минимальное число возможных сортов гамет у мужчин и женщин определяется как 2^{23} (без учета кроссинговера).

Большой вклад в комбинативную изменчивость вносит кроссинговер, приводящий к образованию новых групп сцепления благодаря рекомбинации аллелей.

Мутационная изменчивость

Мутационная изменчивость связана с процессом образования мутаций. Мутации – это внезапные скачкообразные стойкие изменения в структуре генотипа. Мутационная теория была создана Гуго де Фризом в 1901-1903 гг. Основные положения ее справедливы и по сей день: мутации – дискретные изменения наследственности, в природе спонтанны, мутации передаются по наследству, встречаются достаточно редко, могут быть вредными, полезными и нейтральными и т.д.

Классификации мутаций

В зависимости от того, какой признак положен в основу, существует несколько систем классификаций мутаций:

1. По способу возникновения **различают** спонтанные и **индуцированные** мутации. Спонтанные мутации происходят в природе крайне редко с частотой 1–100 на миллион экземпляров данного гена. В настоящее время известно, что спонтанный и мутационный процесс зависит как от внутренних, так и от внешних факторов, которые называют мутационным давлением среды.

Индукцированные мутации возникают при воздействии человека на объекты *мутагенами* – факторами, вызывающими мутации. Мутагены бывают трех категорий:

- физические – радиация, электромагнитное излучение, давление, температура и т.д.;
- химические – цистостатики, спирты, фенолы, циклические ароматические соединения, иприт;
- биологические – бактерии и вирусы.

Организмы, у которых произошла мутация, называются **мутантами**.

2. По отношению к зачатковому пути – **соматические** и **генеративные** мутации. Генеративные мутации возникают в репродуктивных тканях и поэтому не всегда выявляются. Для того чтобы выявилась генеративная мутация, необходимо, чтобы мутагенная гамета участвовала в оплодотворении, причем аллель другой гаметы не должен быть доминантен в случае, если мутация рецессивна.

3. По адаптивному значению выделяют **положительные, отрицательные** и **нейтральные** мутации. Эта классификация связана с оценкой жизнеспособности образовавшегося мутанта.

4. По изменению генотипа мутации бывают **генные, хромосомные, геномные**.

5. По локализации в клетке – **ядерные** и **цитоплазматические**.

Генные мутации

Генные (точковые) мутации затрагивают, как правило, один или несколько нуклеотидов, при этом один нуклеотид (или нуклеотидная последовательность) может превратиться в другой, может выпасть,

продублироваться, а группа нуклеотидов может развернуться на 180 градусов.

Например, широко известен ген человека, ответственный за серповидно-клеточную анемию, который в гомозиготном состоянии оказывается летальным. Соответствующий нормальный ген кодирует одну из полипептидных цепей гемоглобина, осуществляющего транспортировку кислорода в организме. У мутантного гена нарушен всего один нуклеотид, и в и-РНК (ГАА на ГУА) происходит замена аденина на урацил во втором положении. В результате в бета-цепи гемоглобина одна аминокислота заменена другой (вместо глутамина – валин). Казалось бы, это ничтожное изменение, но оно влечет за собой роковые последствия: эритроцит деформируется, приобретает серповидно-клеточную форму и уже не способен транспортировать кислород.

Описанная мутация замены пар оснований рамку считывания не меняет, но в полипептидной цепи изменяется только одна кислота.

Мутации могут быть обусловлены вставкой (инсерция), удвоением (дупликация) или выпадением (делеция) одного или нескольких нуклеотидов. В результате изменяется рамка считывания, что приводит к изменению аминокислотной последовательности белка, начиная с точки мутации.

«Молчащая» мутация – изменение нуклеотидной последовательности, которая приводит к образованию синонимического кодона, в результате аминокислотная последовательность кодируемого белка не изменяется. Такие мутации связаны, как правило, с изменением основания в третьем положении кодона.

В процессе транскрипции при считывании информации с ДНК рамка считывания может устанавливаться неверно, тогда возникают последовательности нуклеотидов УАА, УАГ, УГА, приводящие к преждевременной терминации синтеза белка в том месте, где расположен мутантный кодон. При этом нарушается функция белка, т.к. синтезируется только часть белковой молекулы. Такие мутации называют **нонсенс**-мутации. Они связаны с появлением кодонов-терминаторов, вызывающих остановку белкового синтеза.

Значимость нуклеотидных мутаций внутри кодона неравнозначна: замена первого и второго нуклеотидов приведет к изменению аминокислоты, третий нуклеотид в большинстве случаев является синонимичным и редко приводит к замене белка.

Среди наследственных заболеваний, вызванных генными мутациями, можно назвать патологии: а) аутосомно-доминантного типа (арахнодактилия, нейрофиброматоз и др.); б) аутосомно-рецессивного типа (амавротическая идиотия, галактоземия, альбинизм); в) сцепленные с полом (гемофилия, дальтонизм, некоторые формы аллергических реакций).

Хромосомные мутации

Хромосомные мутации приводят к изменению числа, размеров и организации хромосом, их также называют **хромосомными перестройками**, или **хромосомными аберрациями**. Хромосомные перестройки классифицируются на внутри- и межхромосомные перестройки. Среди внутривхромосомных перестроек выделяют:

- **дупликации** – удвоение, один из участков хромосомы представлен более одного раза;

- **делеции** – или нехватка, утрачен внутренний участок хромосомы, теломера не затронута;

- **инверсии** – повороты участка хромосомы на 180 градусов. Инвертированный участок может включать (перисентрическая инверсия) или не включать центромеру (парацентрическая инверсия).

Межхромосомные перестройки – **транслокации**, при которых участок хромосомы перемещается (транслируется) на другое место нехомологичной хромосомы, попадая при этом в другую группу сцепления.

Выделяют несколько типов транслокаций:

- реципрокные** – взаимный обмен участками нехомологичных хромосом;
- нереципрокные** (транспозиции) – участок хромосомы изменяет свое положение или включается в другую хромосому без взаимного обмена;

- дисцентрические** (полицентрические) – слияние двух (или более) фрагментов нехомологичных хромосом, несущих участки с центромерами;

- центрические** (робертсоновские) – происходят при слиянии двух центромер нехомологичных акроцентрических хромосом, с образованием одной мета – или субметацентрической хромосомы.

Хромосомные мутации могут обладать фенотипическим проявлением. Наиболее известными примерами служат синдром «кошачьего крика», синдактилия (сросшиеся пальцы) и т.д.

Геномные мутации

Геномные мутации связаны с нарушением числа хромосом в кариотипе и могут быть двух видов: полиплоидными и анеуплоидными.

Полиплоидия – изменение хромосом в кариотипе, кратное гаплоидному набору (среди животных встречается крайне редко). Когда в некоторых клетках человека насчитывается по 69 хромосом, говорят о триплоидии, по 92 – о тетраплоидии. Триплоидия – одна из наиболее частых спонтанных аномалий набора хромосом в эмбриогенезе человека. Примерно 20% нарушений хромосом у зародышей приходится на триплоидию, однако у человека большинство триплоидных зародышей погибает в начале второго месяца внутриутробного развития. Доживают до 6-7 месяцев эмбриогенеза около 1%. Синдром триплоидии (69 XXУ) был впервые обнаружен у человека в 60-х годах. К настоящему времени

опубликовано около 60 случаев триплоидии у детей, максимальная продолжительность жизни которых составляет 7 дней. Триплоидия имеет не только многочисленные пороки развития: пороки головного мозга, сердца, желудочно-кишечного тракта и других органов, но и приводит к утрате жизнеспособности.

Тетраплоидия встречается крайне редко. Из всех зародышей с хромосомными нарушениями обнаруживается лишь 5-6%, сопровождающихся серьезными пороками развития, такие зародыши редко вступают в плодный период, погибая обычно в течение первых двух месяцев эмбриогенеза. В специальной литературе описано пять случаев рождения детей с тетраплоидией, которые вскорости погибали.

Эндомитоз – удвоение хромосом с последующим делением центромер, но без расхождения хромосом. У человека может наблюдаться в соматических тканях после воздействия мутагенов.

Гетероплоидия, или **анеуплоидия** – изменение числа хромосом в кариотипе некратно гаплоидному набору. В результате гетероплоидии возникают особи с аномальным числом хромосом: **моносомии ($2n-1$)** и **полисомии (трисомии, тетрасомии и т.д.)**, когда одна из хромосом может быть повторена трижды и более раз ($2n+1$, $2 \dots$).

Полные трисомии описаны у человека по большому числу хромосом: 8, 9, 13, 14, 18, 21, X и Y. Однако среди аутосомных трисомий только трисомии по 21 и 22 хромосоме обладают жизнеспособностью, другие аутосомные трисомии приводят к гибели в первые дни после рождения. Полисомии по X-хромосоме могут доходить до пяти с сохранением жизнеспособности индивида.

Механизм возникновения геномных мутаций связан с патологией нарушения нормального расхождения хромосом в мейозе (анафаза-I и анафаза-II), в результате чего образуются аномальные гаметы (по количеству хромосом), после оплодотворения которых возникают гетероплоидные зиготы. К таким заболеваниям относят синдром Дауна (трисомия по 21 хромосоме), синдром Клайнфельтера (47, XXУ; 48 XXXУ; 50 XXXXXУ).

Цитоплазматические мутации – возникают в результате мутаций в плазмогенах, находящихся в ДНК-содержащих клеточных органоидах – митохондриях. Полагают, что некоторые патологии, приводящие к мужскому бесплодию, связаны с мутациями плазмогенов цитоплазмы.

Спонтанные и индуцированные мутации

Спонтанные (случайные) мутации – это мутации, возникающие при нормальных условиях жизни. Спонтанный процесс зависит от внутренних и внешних факторов:

– биологических – старение, стрессы, действие вирусов, нарушение метаболизма и др.;

– физических – радиация, температура, электромагнитные воздействия и др.;

– химических – пестициды, промышленные продукты, лекарственные препараты, пищевые добавки, бытовая химия и др.

А также загрязнение почвы, атмосферы, воды, продуктов питания.

Спонтанные мутации у человека могут возникать в соматических и генеративных тканях.

Индукцированный мутагенез – искусственное получение мутаций с помощью мутагенов различной природы. Впервые способность ионизирующих излучений вызывать мутации (мутагенный эффект) была обнаружена Г.А. Надсоном и Г.С. Филипповым (1925). Два года спустя Г.Г. Меллер обосновал факт мутагенного эффекта рентгеновых лучей, используя методы количественного учета мутаций у дрозофилы. Затем в обширных исследованиях Н.В. Тимофеева-Ресовского, М. Дельбрюка и многих других на различных объектах были изучены основные радиобиологические зависимости индуцированных мутаций. В частности, было показано, что частота генных мутаций возрастает с увеличением дозы воздействия. В конце сороковых годов И.А. Раппорт и Ш. Ауэрбах открыли существование мощных химических мутагенов. В последние годы показана возможность вызывать повреждение ДНК человека для целого ряда вирусов, различных паразитарных организмов, гельминтов и др.

Все нарушения генетической информации человека, подрывающие здоровье населения, объединяются под названием **генетический груз**. В настоящее время основными проблемами являются оценка уровня генетического груза, снижающего здоровье людей. Влияние генетического груза на экономику, на трудовые и оборонные ресурсы страны очень велико.

Антимутагены

Мутационный процесс является источником изменений, приводящий к различным патологическим состояниям. Компенсационный принцип на современном этапе предполагает мероприятия по предотвращению генетических последствий загрязнения среды: предотвращение или снижение вероятности возникновения мутаций и устранение возникших в ДНК изменений путем репарации наследственного аппарата методами генетической инженерии.

В начале 50-х годов была обнаружена возможность замедления или ослабления темпов мутирования с помощью некоторых веществ. Такие вещества называли **антимутагенами**, а сам процесс **антимутагенезом**. Выделено около 200 природных и синтетических соединений, обладающих антимутагенной активностью: некоторые аминокислоты (аргинин, гистидин, метионин и др.), витамины (токоферол, аскорбиновая кислота, ретинол, каротин и др.), провитамины и ферменты (пероксидаза, НАДФ-

оксидаза, каталаза и др.), комплексные соединения (растительного и животного происхождения), фармакологические средства (интерферон, оксипиридины, соли селена и др.). Установлено, что антимутагены достаточно эффективны для человека.

Наша пища является одним из поставщиков натуральных генотоксичных продуктов. Подсчитано, что с пищей человек получает несколько граммов в день веществ, способных вызвать генетические нарушения, что в десять тысяч раз больше остатков синтетических пестицидов, содержащихся в тех или иных продуктах. Такие количества мутагенов должны вызывать существенные поражения в наследственных структурах человека. Этого не происходит, так как наряду с мутагенами пища содержит также антимутагены, которые нейтрализуют эффект мутагенов. Соотношение тех и других веществ в различных продуктах питания неодинаково. Некоторые виды бобов, люпин, неочищенное хлопковое масло, черный перец, определенные виды съедобных грибов содержат больше мутагенов. Обнаружено, что потребление в пищу мяса животных, питавшихся растениями, поглотившими мутагенные вещества из окружающей среды, повышает мутационный уровень у человека. В 80-х годах был описан случай проявления врожденных дефектов в одном хозяйстве у новорожденного ребенка, выводка щенят и козлят. Оказалось, что в период беременности женщина и собака употребляли молоко, полученное от домашних коз, которых кормили люпином. Генетический аппарат коз был непосредственно поражен генотоксическими компонентами люпина, а человек и собака опосредованно, через компоненты молока.

Соотношение антимутагенов и мутагенов в продуктах зависит от сроков их хранения и консервирования, а также способа их приготовления. Например, повреждающие ДНК-продукты образуются в грибах, мясе, рыбе при интенсивном нагревании, т.к. жир в процессе кулинарной обработки окисляется с образованием множества токсических продуктов (гидропероксиды холестерина, эпокисиды жирной кислоты, альдегиды и др.). Рационы традиционного питания, как правило, не отвечают демографическим (возрастная структура населения) и экологическим условиям. Защита наследственного аппарата от воздействия средовых токсинов предполагает увеличение в пользу антимутагенов баланса веществ в продуктах. Одна из наиболее изученных групп пищевых антимутагенов – витамины и провитамины: ретинол (витамин А и его синтетические аналоги – ретиноиды) и его провитамин каротин, токоферол (витамин Е), фолиевая кислота (витамин В₄), аскорбиновая кислота (витамин С), филлохинон (витамин К).

Антимутагенные свойства витамина Е (α -токоферола) впервые были описаны в 70-х годах. Установлено, что антимутагенное действие токоферола практически универсально для различных факторов физико-

химической и биологической природы. Токоферол содержится в растительных продуктах: маслах, семенах и проростках злаковых (облепихе, послене, семенах шиповника).

Другой распространенный антимуtagen – аскорбиновая кислота (витамин С). Для поддержания оптимального состояния здоровья ежедневная потребность в витамине С у разных людей варьирует в пределах от 250 мг до нескольких граммов. Аскорбиновая кислота – активный антиканцероген. Пока роль витамина С в предотвращении рака не установлена до конца, тем не менее многочисленные экспериментальные и эпидемиологические данные об обратной корреляции между потреблением витамина С и проявлением злокачественных образований имеют место. Отмечается высокое содержание аскорбиновой кислоты в зеленом и красном перце, черной смородине, петрушке, апельсиновом, лимонном, грейпфрутовом соках, помидорах, огурцах, клюкве, крыжовнике и др.

Витамин В4 (фолиевая кислота) служит барьером для вирусов, провоцирующих раковые заболевания. Ежедневная доза витамина (около 800 мкг) значительно сокращает и даже прекращает развитие предраковых состояний у женщин, принимающих пероральные противозачаточные средства.

Антимуtagенами могут быть не только компоненты, но и пищевые продукты в целом. Экстракты крестцовых растений, среди которых наиболее активны различные виды капусты, уменьшали уровень мутаций, вызываемых мутагенными компонентами пищи, более чем в 8-10 раз. Экспериментально определено, что токсический эффект снижается под действием экстракта яблок – в 8 раз, мятного листа – в 11 раз, зеленого перца в 10 раз, баклажана – в 7 раз, винограда – в 4 раза. Рекордсменом оказался лопушник большой (сем. сложноцветных) – более чем в 20 раз. Среди лекарственных трав отмечают антимуtagenное действие зверобоя.

Правильное питание является одним из путей предотвращения действия генотоксических факторов среды. Экспертная группа Международной комиссии по защите окружающей среды от мутагенов и канцерогенов отмечает достоверное снижение риска у лиц, придерживающихся диеты, богатой хлебными злаками, овощами и фруктами при снижении потребления продуктов, богатых жирами, и алкоголя.

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Основные генетические законы и закономерности имеют универсальное значение, т.е. применимы к человеку. Человек как объект генетических исследований имеет ряд особенностей. Трудности очевидны – большое число хромосом в кариотипе, продолжительный цикл развития до наступления половозрелости, малое количество детей в браке, невозможно формировать необходимую схему брака. Достоинства – хорошие знания по анатомии и физиологии человека, многочисленность человеческой популяции, большое количество мутаций. Типы наследования и формы проявления генетических задатков у человека весьма разнообразны, следовательно нужны методы способные их дифференцировать.

1. КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Основой метода является составление родословной и ее анализ. Впервые был предложен Ф. Гальтоном в 1865 году. Первоначально генетиков интересовали такие признаки, как интеллект и одаренность. Интересно наследование ряда признаков у королевских династий (династия Габсбургов – у них, на протяжении столетий, прослежено наличие узкой выступающей вперед низкой челюсти и отвислой нижней губы). Впервые признак отмечен у принцессы Симбурга фон Массовен (XIV в.), и последним носителем данного признака был испанский король Альфонс XIII. Интересная родословная была составлена по наследованию гемофилии у европейских царствующих фамилий, ведущих род от английской королевы Виктории (рис. 21).

Рис. 21. Родословная с X-сцепленной рецессивной гемофилией А в европейских королевских домах. Королева Виктория была гетерозиготной. Она передала мутантный ген одному сыну-гемофилику и трем дочерям

Задачами метода являются установление наследственного характера признака и определение типа наследования. С его помощью можно изучать сцепленное наследование, определять тип взаимодействия генов и

пенетрантность аллелей. Данный метод лежит в основе медико-генетического консультирования и широко применяется для решения ряда научных и практических задач. Клинико-генеалогический метод позволяет осуществлять генетическую профилактику (предупреждение рождения больного ребенка), а также раннюю профилактику клинических проявлений наследственных болезней.

Для доказательства наследственного характера патологии применяются как анализ отдельных обширных родословных, так и статистическая обработка подобранных по определенному признаку сведений о семьях. Существует ряд признаков, свидетельствующих о наследственной природе некоторых болезней: «семейный» характер проявления болезни; семейное накопление; увеличение числа больных среди родственников пробанда по сравнению с частотой данного заболевания в популяции; увеличение конкордантности монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными; а также выявление рецессивных патологий в семьях кровнородственных браков.

Составление родословной

Сбор сведений о семье начинается с человека, называемого **пробандом**. Для сбора сведений используют разные формы анкетирования и обследование всех членов семьи. Полученная информация несколько субъективна, и может быть искажена (неверно поставленный диагноз, сокрытие сведений о семье мужа или жены). Опрос супругов всегда необходимо проводить отдельно, соблюдая конфиденциальность беседы. Необходимо учитывать все болезни и любые патологические симптомы. Желательно получить сведения о максимальном количестве родственников, как по «горизонтали», так и по «вертикали».

Начинается опрос обычно с родственников по материнской линии: бабушка и дедушка по матери, их дети по порядку рождения, с указанием внуков, детей каждого ребенка бабушки и дедушки. В родословных необходимо вносить сведения о выкидышах, абортах, мертворожденных, бесплодных браках и т.д. В такой же последовательности собирают сведения о родственниках отца пробанда. Регистрируют следующие сведения:

- фамилия, имя, отчество (фамилия до замужества);
- возраст, для живых год — рождения, а для умерших — возраст, в котором наступила смерть;
- национальность;
- место жительства семьи (для учета возможных эндемичных факторов), место жительства предков;
- профессия;
- наличие хронических заболеваний у родственников, для умерших родственников указывается причина смерти;

– адреса родственников с подробными паспортными данными.

Графическое изображение родословной

Для графического изображения разработана система условных обозначений (стандартные символы). Поколения в родословной обозначаются римскими цифрами, которые ставятся слева от родословной. Арабскими цифрами нумеруется потомство одного поколения слева направо. Братья и сестры располагаются в порядке рождения и именуются **сибсами** (рис. 22).

Рис. 22. Символы, применяемые при анализе родословных

Заболевание (признак) обозначается произвольно и записывается в легенде. Оно (он) может обозначаться буквой или затушевываться, обязательно отмечаются носители патологии и случаи неполного проявления заболевания (кондукторы). Если сведений нет, то ставится знак вопроса. В легенде оговаривается характер сведений и степень их достоверности.

Изображение родословной необходимо начинать с самого старшего поколения. Хотя многие авторы рекомендуют начинать с пробанда.

Допускается различное графическое изображение родословных: по окружности или вертикально-горизонтальное. При составлении родословной необходимо соблюдать следующие правила:

Каждое поколение должно находиться на своей горизонтали. Большие родословные составляются по кругу (рис. 23). Сибсы располагаются слева направо.

1. При объединении линии матери и отца могут изображаться ниже линии родственников; если они здоровы и не влияют на данное заболевание, могут вообще не регистрироваться в родословных.
2. Супруги родственников пробанда могут изображаться ниже линии родственников, если они здоровы и не влияют на данное заболевание, могут вообще не регистрироваться в родословных.

3. Если в семье несколько наследственных заболеваний, не связанных между собой, желательно остановить выбор на одном.

Рис.23. Родословная с брахидактилией (Фогель Ф.,1989)

Анализ родословной

Анализ включает в себя следующие этапы:

1. Установление, является ли данный признак наследственным. Является ли данный признак единственным в семье или имеется несколько случаев (семейный характер). Если признак в родословной встречается несколько раз в разных поколениях, то можно предположить, что этот признак имеет наследственную природу.

2. Определение типа наследования признака. Для этого тщательно анализируют родословную, выделяя следующие моменты:

- встречается ли изучаемый признак во всех поколениях;
- многие ли члены родословной обладают этим признаком;
- одинакова ли частота у лиц обоих полов;
- у лиц какого пола она встречается чаще;
- лицам какого пола передается признак от больного отца и больной матери;
- если ли в родословной семье, где у обоих здоровых родителей рождались больные дети;

– если ли в родословной семьи, где у обоих больных родителей рождались здоровые дети;

– какая часть потомства имеет наследуемый признак в семьях, где болен один из родителей.

Характерные черты аутосомно-доминантного наследования: признак встречается в родословной часто, во всех поколениях и с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. Если признак встречается у одного из родителей, то этот признак проявится либо у половины потомства, либо у всего.

Характерные черты аутосомно-рецессивного наследования: признак встречается в родословной редко, не во всех поколениях, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. Признак может проявиться у детей, родители которых им не обладали. Если признак имеется у одного из родителей, то он может не проявляться у детей, или проявляться у половины.

Характерные черты наследования, сцепленного с полом:

Х-доминантное наследование. Признак встречается чаще у лиц женского пола. Если мать больна, а отец здоров, то передача патологического признака происходит вне зависимости от пола. Если болен отец, а мать здорова, то все дочери унаследуют от отца патологический признак. Сыновья будут здоровы.

Х-рецессивное наследование: Признак встречается чаще у лиц мужского пола. Характерен «перескок» признака через поколение. В семьях, где оба родителя здоровы, могут родиться 50% больных сыновей (если мать гетерозиготна). Лица женского пола, обладающие патологическим признаком, могут родиться только в семьях, где отец болен, а мать гетерозиготна.

У-сцепленное наследование: Признак встречается только у лиц мужского пола (голландрический тип наследования).

Характерные черты цитоплазматического наследования. Признак встречается с одинаковой частотой у обоих полов; признак передается потомкам от матери; больная мать передает признак либо всему потомству, либо только его части, в зависимости от попадания в зиготу аномальных плазмогенов от яйцеклетки. (Пример – одна из форм несращения остистых плазмогенов отростков позвонков.)

Цитогенетический метод

Основным объектом исследования являются хромосомы. Изучение хромосом человека прошло три этапа.

Первый этап – поиск адекватных методических путей изучения морфологии хромосом.

Второй этап – получена картина морфологии хромосом человека и точно определено их число (J. Tjio, A. Levan, 1956). Лежен в 1956 г.

открыл хромосомную природу синдрома Дауна, и в последующие годы были описаны и другие, наиболее часто встречающиеся хромосомные болезни. Показано, что значительная часть детей с пороками развития имеет хромосомные аномалии.

Третий этап – разработка методов дифференциального окрашивания хромосом (А.Ф. Захаров, 1977). Стало возможным идентифицировать каждую хромосому человека. Созданы специальные ДНК-зонды, с помощью которых можно оценить наличие или отсутствие определенного сегмента в хромосоме (рис. 24).

Рис. 24. Идиограмма кариотипа человека, получаемая с применением метода дифференциальной окраски (р и q – плечи хромосом. Цифры около хромосом 1-4 – участки плеч, R, G, Q – полосы, наблюдаемые при окраске различными способами)

Методы анализа хромосом

В настоящее время для выявления наследственной патологии используют метод оценки хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека. Препараты хромосом можно приготовить из любой ткани, но чаще используют лимфоциты периферической крови. Кровь помещают в специальную среду, которая содержит для роста клеток все необходимые питательные вещества. Инкубация происходит в присутствии митогенов (стимулируют лимфоциты к делению). Клетки растут в культуре 72 часа, т.е. лимфоциты проходят два митотических деления, затем добавляется колхицин. Он ингибирует процесс формирования нитей ахроматинового веретена, и все делящиеся клетки останавливаются на стадии метафазы. В метафазе хромосомы максимально конденсированы, что позволяет их различать. Так болезнь Дауна представлена двумя вариантами: трисомным (95% случаев) и транслокационным (45 случаев). В основе болезни лежит

нерасхождение по 21-й паре хромосом. При трисомном варианте кариотип содержит 47 хромосом (21-я хромосома лишняя). При транслокационном варианте в кариотипе содержится 46 хромосом, причем две нормальные 21-е хромосомы, одна нормальная 15-я и крупная аномальная непарная хромосома – соединение 15-й и 21-й хромосом. Синдромы Патау и Эдварса – два других тяжелых заболевания, связанных с аутосомной анеуплоидией. Синдром Патау возникает при трисомии по хромосоме 13 (частота 1/5000). Признаки – расщепление губы и неба, микроцефалия, полидактилия, пороки сердца, гипоплазия мозжечка, дивертикулы и др. Встречается два цитогенетических варианта – трисомия по 13-й хромосоме и транслокация D/13. Синдром Эдварса возникает при трисомии по 18-й хромосоме. Нарушения затрагивают все системы органов (частота 1/10000).

Близнецовый метод

Для разграничения роли наследственности и среды в развитии различных признаков у человека Ф. Гальтон в 1876 г. предложил использовать метод анализа близнецов. Метод позволяет определить роль генетического вклада в наследование сложных признаков и оценить влияние воспитания, обучения и т.д.

Исследователь работает с парами близнецов, изучая у них наличие и степень выраженности признака. Проводится сопоставление:

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

Монозиготными близнецами называются близнецы, образовавшиеся из одной зиготы, разделившейся на стадии дробления на две (или более) части. С генетической точки зрения они идентичны. Особую группу составляют необычные типы близнецов: двухголовые (летальные случаи), каспофаги (сиамские близнецы) и др. аномалии.

Для однояйцевых близнецов (ОБ) характерно не только внешнее сходство, но и однотипные особенности обмена веществ, предрасположенность к одинаковым заболеваниям. Несмотря на различные условия жизни, имеют одинаковые признаки старения (облысение, старческие психозы и т.д.).

Двуяйцевые близнецы (ДБ) формируются в результате независимого оплодотворения двух или нескольких различных яйцеклеток и генетически сходны между собой не более чем обыкновенные сибсы. Наследственно столь же различны, как и дети одной супружеской пары, родившиеся в разное время. Различия между ними обусловлены как наследственными, так и внешними факторами. В случаях, когда ОБ с самого детства оказываются в различных условиях, создается идеальная возможность определения доли участия факторов внешней среды в возникновении

фенотипических различий. Закон о частоте рождаемости близнецов был сформулирован Г. Эллином (1895). На 87 детей-одиночек рождается одна пара двоен, на 87 двоен – одна тройня, на 87 троен – одна четверня и т.д. Частота рождения близнецов зависит от возраста матери, от количества предыдущих родов, от гормонального влияния (рис. 25).

Рис. 25. Схематический рисунок, иллюстрирующий зависимость между временем разделения зародыша человека, образования монозиготности близнецов и их взаимоотношения с зародышевыми оболочками (Гилберт, 1991)

Существует несколько вариантов близнецового метода

Метод разлученных однояйцевых близнецов используют для решения вопроса об относительной роли генотипа и среды в формировании того или иного признака. У ОБ обнаруживается сходство в предрасположенности и к заболеванию раком, причем с одинаковой локализацией опухоли, хотя в возникновении и развитии этой болезни наследственные структуры играют незначительную роль. Причиной мелких различий (и крупных) – рост, масса, форма черепа и т.д. могут быть особенности внутриутробного развития.

Метод контрольного близнеца применяется для подтверждения влияния на развитие признака внешних воздействий. Для этого подбирают ОБ страдающих одинаковыми недугами. Затем одного из них подвергают медикаментозному, гормональному или психическому лечению, а второй служит контролем.

Метод близнецовой пары сводится к углубленному изучению специфики психологических взаимоотношений в группе близнецов.

Онтогенетический метод

Онтогенетический метод используется для выяснения механизмов развития наследственных заболеваний в онтогенезе, что немаловажно для проведения их профилактики и лечения.

При оценке характера наследования признака необходимо учитывать то, что действие генов может проявляться на разных этапах развития организма. Так, хорей Гентингтона (судорожные припадки, параличи со снижением интеллекта) развиваются у людей в возрасте 40-50 лет, т.е. по завершении репродуктивного возраста; катаракта и карцинома кожи – в пожилом и старческом возрасте; эпилепсия – в возрасте 15-16 лет, фенилкетонурия – с первых дней жизни. Степень выраженности признака зависит от условий среды. Наблюдение за процессами развития индивидуума позволяет выявить гетерозиготное носительство каких-либо заболеваний. У гетерозигот по фенилкетонурии, внешне здоровых, обнаруживается повышенное содержание в крови фенилаланина, по сахарному диабету – некоторые сдвиги в показателях функциональной способности печени. Разработаны специальные тесты для диагностики гетерозиготного носительства.

Антропогенетические методы

В настоящее время в генетике интересуются эпигенезом, т.е. развитием признаков у взрослых индивидуумов, возникших в результате многочисленных взаимодействий в процессе роста и развития.

Антропометрия. Основой многих антропометрических методов является проведение стандартных измерений. В медицине все большее значение уделяют конституционным болезням, т.е. люди определенного телосложения более склонны к определенным заболеваниям. Показано, что туберкулез легких чаще наблюдается у людей высокого роста с относительно низким весом, чем у коренастых людей.

Люди отличаются друг от друга телосложением, ростом, размерами черепа и т.д. Половые различия в телосложении – самый удивительный пример количественного сбалансированного полиморфизма. Еще до наступления половой зрелости различия между мальчиками и девочками проявляются в **соматотипе**. Существуют разные системы телосложения, рассмотрим некоторые из них.

Система Виолы – система была предложена в начале прошлого века и базируется на 10 признаках. Путем различных преобразований, на базе 10 измерений получают четыре индекса. По каждому индексу оценивают положение индивидуума, сопоставляя его со стандартной группой того же пола и возраста. Тип телосложения классифицируется как:

- лонготип – длинные конечности по отношению к туловищу, относительно широкая грудная клетка;
- брахитип – характеристики, противоположные указанным выше;

- нормотип – промежуточное положение между первыми двумя;
- смешанный тип – случаи несоответствия четырех индексов (один индекс соответствует одному типу, а другой другому).

В *системе Кречмера* описаны 3 типа телосложения:

- пикнический (пикник) – широкий, с округлыми формами и большим количеством жира, сильный, коренастый;
- лептосомный (лептосом) – длинный, тонкий, вытянутый;
- атлетический (атлет) – мускулистый, с широкой грудной клеткой и плечами, с узкими бедрами.

Данная система была распространена до 1930 года, но ее практическое использование было связано с трудностями. Большая часть людей не попадала в описанные варианты.

Система Шелдона учитывала недостатки системы Кречмера.

Шелдон выделил три крайних варианта телосложения, соответствующих концу кривой распределения для каждого компонента. Индивидуум получал оценку по каждому компоненту с использованием оценочной шкалы от 1 до 7 баллов (с равными интервалами между цифрами). Т.о., первый из выделенных крайних вариантов оценивался как:

Эндоморфный – 7 – 1 – 1,

Мезоморфный – 1 – 7 – 1,

Эктоморфный – 1 – 1 – 7.

Вся система получила название соматотипирования, где набор из трех цифр образует соматотип человека. Крайний эндоморф имеет шарообразные формы с круглой головой, большим животом, со слабыми вялыми конечностями, большим количеством жира на плечах и бедрах, с тонкими запястьями и лодыжками. Крайний вариант мезоморфа – классический Геркулес с преобладанием костей и мышц. Крайний эктоморф – это долговязый человек, с практически полным отсутствием жира и неразвитой мускулатурой. Система Шелдона удобна и информативна. Чтобы распознать мужчину среди сотни других, достаточно сказать о нем, что его соматотип 3-2-5.

Телосложение и темперамент хорошо коррелируют друг с другом. Кречмер первоначально выделил два типа темперамента: циклотимический и шизотимический, которые приблизительно соответствовали экстравентивному и интроверсивному типам Юнга. Кречмер связывал циклотимию с пикническим телосложением, а шизотимию с лептосомным. Позже он описал темперамент, характерный для атлетического телосложения.

Дерматоглифика

Дерматоглифика – один из антропометрических методов, раздел морфологии, изучающий папиллярные линии и узоры и позволяющий на

основе отпечатков узоров ладоней, пальцев и стоп диагностировать некоторые наследственные заболевания.

В настоящее время дерматоглифические исследования предполагают целый ряд статистических методов анализа, которые позволяют достоверно оценить характер наследования гребневого счета (число линий в узоре на отдельных пальцах), папиллярные узоры и другие признаки. Метод позволяет диагностировать на ранних этапах онтогенеза ряд патологий и определить их природу.

Кожные узоры на пальцах и ладонях закладываются, начиная с третьего месяца внутриутробной жизни. К концу четвертого месяца их формирование заканчивается полностью, и в течение всей дальнейшей жизни узоры остаются неизменными. Особенности узоров являются полигенными признаками и наследуются от родителей, и как наследственные факторы подвержены мутациям в результате действия мутагенов (в первые четыре месяца). Кожные линии, или «гребни», формируются в связи с расположенными на их вершинах отверстиями потовых желез, которые зависят от развития нервных окончаний и обусловлены многими генами, находящимися в разных хромосомах (Назирова, 1975).

Впервые этот метод в генетике был применен в 1939 году для описания дерматоглифов при синдроме Дауна. Дерматоглифика, кроме криминалистики и судебной медицины, широко используется в антропологии, генетике и медицине. Дерматоглифика подразделяется на **дактилоскопию** – изучение рисунка пальцев, **пальмоскопию** – изучение особенностей узоров ладоней, **плантоскопию** – особенности узоров на стопах ног.

Дактилоскопия. Среди узоров на пальцах выделяют – завиток, петлю, дугу и сложный узор. Дуга самый редкий пальцевый узор. Специфика – отсутствие трирадиуса (рис. 26. 1). Петля – полузамкнутый узор, причем каждая петля имеет трирадиус (дельту). Завиток – концентрический узор, при котором образуются две дельты. Иногда узоры на руках характеризуются **дельтовым** счетом (количество трирадиусов на 10 пальцах) – от 0 до 20. Часто используется **гребневый** счет. Это количество гребней от дельты до центра узора. Гребневый счет варьирует у разных людей на разных пальцах от 0 до 300 (на 10 пальцах). Гребневой счет не связан с полом, но половые хромосомы оказывают влияние на этот признак, причем влияние X-хромосомы более сильное, чем у Y-хромосомы.

В настоящее время предложена гипотеза о полигенном определении типа узоров на пальцах. Самая высокая степень наследуемости петлевых узоров – 95,2%, завитков – 84,1%, и у дуг – 38,9%. Для различных этнических групп папиллярные узоры специфичны. У жителей Дона на

втором и четвертом пальцах рук должны быть петли, а у жителя Дальнего Востока – завиток должен быть преобладающим узором.

Пальмоскопия – анализ ладонных узоров. Ладонные узоры имеют три главные борозды (рис. 26. 2). Если поперечная дистальная борозда сливается с начальным отрезком проксимальной борозды и образует одну поперечную резко выраженную борозду, то она называется «обезьяньей линией» (рис. 26.3). Этот тип борозды часто встречается при синдроме Дауна и некоторых других аномалиях. Возможен такой рисунок и у здоровых людей, но в этом случае эта борозда будет на одной руке.

Главные ладонные узоры – Трирадиусы, расположенные соответственно под вторым-пятым пальцами, обозначаются а, b, с, d (рис. 26.4). Вблизи основания ладони обычно бывает один осевой трирадиус, обозначаемый буквой «t». Чем дистальнее расположен осевой трирадиус, тем более тупым является угол atd. Этот угол является одной из главных характеристик ладоней, в норме он не должен превышать 57°.

Рис.26. Главные ладонные борозды. Три основных типа дерматоглифических узоров: А – дуга, Б – петля, В – завиток

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Иммунитет – невосприимчивость, и устойчивость (резистентность) организма, позволяющая сохранять его целостность. Иммуногенетика изучает наследственную обусловленность факторов иммунитета, разнообразие и наследование тканевых антигенов и тканевую несовместимость. Существует два основных пути, по которым протекает иммунный ответ. Один из них связан с появлением клеток, способных распознать и уничтожить возбудителя (клеточный иммунитет), другой – с синтезом и появлением в крови белковых молекул, называемых иммуноглобулинами, или антителами (гуморальный иммунитет). Антитела способны связываться с антигенами – чужеродными молекулами, в ответ на которые они образуются, нейтрализуя их вредное действие.

Система крови АВО

Первая АВО – система групп крови была открыта Ланштейнером в 1900 г. В 1911 г. было показано, что группы крови наследуются. Для объяснения существования 4-х групп крови (А, В, О, АВ) было предложено наличие двух независимых пар генов (А и О, В и О), где А и В доминантные аллели. В 1924 г. Бернштейн установил, что система групп крови АВО контролируется серией множественных аллелей (А, В, О) одного локуса гена у человека. Таким образом, он пришел к выводу об ошибочности первоначальной концепции о независимом наследовании двух пар генов, основанной на соотношениях генотипов, ожидаемых в человеческих популяциях, согласно закону Харди – Вайнберга. Бернштейн предложил правильное объяснение генетического механизма формирования групп крови АВО – 3 аллеля одного и того же гена (А, В, О) с шестью генотипами (ОО – I группа; АА, АО – II группа; ВВ, ВО – III группа; IV – АВ). Важно помнить, что любой индивид может иметь максимум 2 аллеля из серии (если у него две гомологичные хромосомы).

Дифференцировка крови человека по системе АВО на 4 группы основана на комбинации двух изоантигенов (А и В) в эритроцитах и двух антител (а и в) – в плазме крови. Это необходимо учитывать при переливании крови.

Показано, что в системе групп крови АВО существуют гены-модификаторы. Описан случай, когда эритроциты не агглютинируются ни одной из антисывороток, хотя сыворотка содержит все три агглютинина (Бхенде и др., 1952). Этот фенотип был назван «Бомбей». Пара аллельных генов обозначается Н и h, фенотип Бомбей является рецессивной гомозиготой h/h.

В зависимости от того, какой аллель подавлен, фенотип обозначают ОА; ОА; ОВ. Бомбейский фенотип среди индусов имеет частоту

встречаемости 1/13000. Полагают, что он связан с нарушением фермента, модифицирующего общий предшественник антиген Н, который, в свою очередь, является предшественником антигенов А и В. Наличие АВН-антигенов в слюне или других секретах зависит от секреторного гена – Se. Рецессивные гомозиготы (se/se) не являются секретерами, а гетерозиготы (Se/se) и гомозиготы (Se/Se) – секреторы. Следовательно, se– рецессивный аллель-ингибитор, или супрессор. Другие редкие супрессорные гены могут подавлять экспрессию АВН-антигена на поверхности эритроцитов. В системе АВО предполагается наличие и других генов-модификаторов.

**Распространение аллелей группы крови АВО
в различных странах мира (%) (Айала и др., 1988)**

<i>Популяция</i>	0	А	В	АВ
Русские (Москва)	33,3	37,4	22,8	6,5
Французы	41,6	47,0	8,0	3,3
Китайцы	28,6	26,6	32,0	12,8
Японцы	30,1	38,4	21,9	9,7
Австралийцы	60,7	39,3	0	0
Бразильцы (Бороро)	100,0	0	0	0

Резус-фактор

В 1940 г. Ландштейнер и Винер обнаружили резус-фактор (Rh), антиген, содержащийся в крови человека и макака-резуса. В том же году Левин и Стентсон исследовали сыворотку крови женщины, которая родила мертвый плод и в анамнезе которой имело место переливание крови мужа, совместимой по АВО группе. При этом ими были обнаружены особые антитела – белок (резус-фактор). Огромная практическая ценность системы резус (Rh) стала очевидной, когда была установлена связь между этими антителами и несчастными случаями при переливании крови. Кроме того, было показано, что именно резус – несовместимость матери и плода является причиной **иммунного конфликта**, приводящего к эритробластозу плода и гемолитической болезни новорожденных. Иммунный конфликт возникает при вынашивании резус-отрицательной матерью положительного плода.

Эритробластоз – это болезнь плода и новорожденного, в 90% случаев вызванная иммунным конфликтом по резус-фактору: в случае, если у резус-отрицательной матери развивается резус-положительный плод. В период беременности, когда у плода начинает вырабатываться в крови резус-положительный белок, в организме матери начинают вырабатываться Rh-антитела, которые накапливаясь, губительно действуют на плод, вызывая у него агглютинацию эритроцитов. За первую беременность, как правило, антитела еще не успевают накопиться в

критическом для плода количестве (хотя бывают и мертворождения и самоаборты), но в последующие беременности иммунный конфликт приводит или к патологиям плода, или к рождению детей, страдающих анемией, гемолитической болезнью, водянкой или другими патологиями. Иногда такие дети отстают в развитии и имеют ослабленное здоровье. В наше время резус-отрицательные матери сразу после рождения резус-положительного ребенка вводят резус-положительные антитела. При этом резус-антигены связываются, так что в ее организме уровень антител на положительные антигены снижается, и вред для здоровья следующего ребенка уменьшается.

Основным механизмом патогенеза всех форм этого заболевания является гемолиз (интенсивное разрушение форменных элементов крови). Именно поэтому эритробластоз называют гемолитической болезнью новорожденных, которая прежде всего проявляется в виде анемии, желтухи, водянки. Это заболевание нередко заканчивается летально, может сопровождаться поражением центральной нервной системы, что приводит к спастическим параличам, умственной и физической отсталости.

У 85% людей содержится в крови этот фактор. Этих людей называют «резус-положительными», у остальных 15% этого фактора нет. Таких людей называют «резус-отрицательными». Rh-несовместимость (иммунный конфликт) встречается в 10% от общего числа родов, а частота эритробластозов у 1/25 иммунных конфликтов. Основным способом лечения эритробластоза – удаление антител из крови больного ребенка или замещение крови. Это достигается обменным переливанием крови сразу же после рождения.

Резус-фактор наследуется как аутосомно-доминантный менделирующий признак. Было установлено, что Rh-положительные индивиды являются доминантными гомозиготами RhRh или гетерозиготами Rhrh, тогда как резус-отрицательные индивиды – это рецессивные гомозиготы rhrh. В настоящее время по совокупности генетически детерминированных признаков антигены объединяют в независимые друг от друга группы, называемые системами. У человека описано 15 антигенных систем эритроцитов, каждая из которых насчитывает от двух до нескольких десятков антигенов.

СПИД

Первые случаи заболевания СПИДом были отмечены в экваториальной Африке. Как заболевание, впервые СПИД был описан в США в 1979–81 гг. В настоящее время заболевание СПИДом зарегистрировано во многих странах, в том числе и в России, и в Беларуси. Это одна из важнейших и трагических проблем, возникших перед всем человечеством в конце XX века. Первые зарегистрированные случаи

синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) имели место летом 1981 г. в Америке. Вирус, известный как возбудитель СПИДа, был открыт только в 1983 г., и его называли по-разному. Сейчас его принято называть вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

У людей при этом имеет место иммунодефицитное состояние, которое приводит в дальнейшем к различным патологиям систем с летальным исходом. Обнаружение инфекции на ранней стадии может продлить здоровье и жизнь человека. Инфекция начинается на клеточном уровне, когда вирус связывается с молекулами мембраны клетки-мишени, которыми являются Т-лимфоциты.

Только при попадании ВИЧ в кровь человека происходит инфицирование его организма. Этот вирус, проникнув в клетку, может некоторое время существовать в ней, никак себя не проявляя, а потом начинает активизироваться и бурно размножаться. ВИЧ принадлежит к группе ретровирусов, которые вызывают разнообразные нарушения в клетках ретикулоэндотелиальной системы человека, в результате этого возникают лейкозы, опухолевые заболевания и др. Причиной этого может быть как иммунодефицитное состояние, так и воздействие ВИЧ непосредственно на процессы размножения клеток. Наблюдаемые при этом повышения вероятностей развития злокачественных новообразований у человека связаны с ослаблением клеточного иммунитета, т.к. в здоровом организме клетки, отклоняющиеся от нормы, уничтожаются лимфоцитами-киллерами (убийцами) с помощью лимфоцитов-хелперов (помощников). Злокачественные новообразования возникают при нарушении этого процесса. Кроме того, ретровирусы обладают способностью превращать клетку в злокачественную, воздействуя на ее ДНК. Регуляторные гены вируса СПИДа обуславливают путь протекания болезни в зависимости от условий клетки-хозяина. В настоящее время в мире зарегистрировано более миллиона больных СПИДом (половина из которых уже погибла) и многие миллионы инфицированных. Накоплены убедительные данные о том, что ВИЧ распространяется, в основном, при половых контактах, причем соотношение между числом заболевших мужчин и женщин практически равное. Важную роль в распространении болезни играет переливание зараженной крови и, возможно, недостаточно стерилизованный медицинский инструментарий. Такой способ передачи инфекции называется «горизонтальный» в отличие от «вертикального» пути передачи (ребенку от матери). Считается, что через воздух, воду, пищу, укусы насекомых вирус СПИД не передается.

Латентный (скрытый) период развития СПИДа продолжается 3–5 лет с момента заражения. В этот период источник заражения практически не выявляется, что приводит к распространению СПИДа среди населения. В связи с этим в настоящее время тестирование на ВИЧ проводится при госпитализациях, а также обязательно проводится для доноров крови.

Эпидемия СПИДа затрагивает почти все стороны жизни общества. От решения этой проблемы зависит будущее человечества. Среди современных аспектов важнейшим является защита больных от дискриминации.

Репозиторий ВГУ

Расы человека

Расы определяют как популяции одного и того же вида, несколько отличающиеся в генетическом отношении, но репродуктивно не изолированные друг от друга. Расы не обязательно представляют собой новые виды, так как процесс расовой дифференциации является обратимым. У человека расовая дифференциация сглаживалась на протяжении нескольких последних столетий за счет межрасовых браков и миграции населения. Для образования рас необходимо, чтобы поток генов не был интенсивным, иначе расы сливаются, и формируется единый генофонд.

К. Линнеем были выделены разновидности четырех рас человека (африканская, азиатская, американская и европейская). В 1775 г. Блументбах выделил 5 наиболее известных «цветных» рас человека:

- белую, или кавказскую (или европеоидную);
- желтую, или монгольскую (или монголоидную);
- черную, или эфиопскую;
- красную, или американскую;
- коричневую, или малайскую.

Хотя расы выделены только по цвету кожи, но этнические группы различаются по многим другим признакам, например, черты лица, строение волос, телосложение и т.д.

9 географических рас: 1. Европейская, 2. Индийская, 3. Азиатская, 4. Индейская, 5. Африканская, 6. Маланезийско-папуасская, 7. Австралийская, 8. Микронезийская, 9. Полинезийская.

Локальные расы: Северо-западная европейская, Северовосточная-европейская, Альпийская, Средиземноморская, Индусская, Тюркская, Северокитайская, Классическая монголоидная, Эскимосская, Айнская, Саамская, Североамериканские индейцы, Южноамериканские индейцы, Огнеземельская, Аборигены юга Австралии, Аборигены севера Австралии, Новогавайская, Негры Северной Америки, Негры Южной Америки, Восточноафриканская, Суданская, Негритянская, Бушменская, Африканские пигмеи, Дравидская, Негритосская.

Наследственные болезни, характерные для различных этнических групп (О. Милунски, 1981):

Африканцы – гемоглобинипатии HbS, HbC, альфа- и бета-талласемии. Недостаточность лактозы у взрослых. Недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, африканский тип.

Южные африканцы, армяне, евреи-ашкенази – южноафриканская порфирия. Синдром Блума. Деформирующая мышечная дистония, болезнь Тея-Сакса. Недостаточность фактора IX (свертываемость крови), пентозурия, болезнь Гоше.

Китайцы – альфа-талассемия, недостаточность лактозы у взрослых, недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, китайский тип.

Эскимосы, финны – врожденный нефроз, аспартилглюкозаминурия.

Ирландцы – дефект нервной трубки, фенилкетонурия.

Японцы и китайцы – акаталазия, болезнь Огучи, общий наследственный дисхромоз.

Итальянцы, греки, евреи – сефарды: недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, средиземноморской тип. Болезнь глюкогенного депо. Семейная средиземноморская лихорадка, бета-талассемия.

Норвежцы – лимфатический отек, фенилкетонурия.

Системы браков

Добжанский предложил различать популяции в зависимости от распространения тех или иных генов, выделив менделевскую популяцию, в которой изучаемые признаки наследуются согласно законам Менделя как «...репродуктивное сообщество разнополых и перекрестнооплодотворяющихся особей, обладающих неким общим генетическим фондом». Аналогично тому, как географическая популяция страны складывается из популяций областей, так любая менделевская популяция состоит из популяций меньшей численности. Самая крупная менделевская популяция – это вид. В пределах вида имеются различные подвиды и расы (более низкие ранги менделевской популяции). Для определения границ популяции существенно знать, насколько они изолированы друг от друга с точки зрения размножения. Когда речь идет о человеке, то к чисто географическим факторам изоляции добавляются факторы социального и религиозного порядка. Иногда жители даже небольшого района могут образовать ряд групп – изолятов.

Изоляты – небольшие группы, обособленные в отношении размножения, входящие в состав популяции.

Благодаря внутрипопуляционным бракам, гены закрепляются в одной группе и в дальнейшем ограничиваются именно ею. Самая простая система скрещивания разнополых особей в популяции – это случайное скрещивание, допускающее равную вероятность вступления в брак любых особей противоположного пола. Такое свободное скрещивание называется **панмиксией**. Идеальных панмиктических групп в популяциях человека не существует, так как социальные факторы, например, предпочтение в выборе партнера, препятствуют чисто случайному заключению браков. Несмотря на это, многие признаки, такие, как группы крови, редко принимаются во внимание при подборе партнера. Такие признаки среди жителей ограниченной местности распределяются довольно случайно.

В системах браков панмиктических популяций выделяют **неизбирательные браки (аутбридинг)**, предполагающие случайный подбор пар. Эти браки играют основополагающую роль в генетике популяций. В этом случае допускается, что генотипы людей не различаются по жизнеспособности и плодовитости, мутации не происходят и популяция достаточно велика, чтобы обеспечить случайность при встрече гамет.

Отклонения от панмиксии происходят в случаях, когда люди, состоящие в родстве, могут вступать в брак чаще или реже, чем при случайном подборе пар. Такие браки называют **кровнородственные браки (инбридинг)**. Тесный инбридинг брата и сестры допускался лишь в очень редких случаях. Наиболее распространенный тесный инбридинг – браки между племянницей и дядей, между тетей и племянником или между двоюродными братом и сестрой. Кровнородственные браки запрещены во многих странах. Запрет связан с увеличением гомозиготности рецессивных признаков у их детей. Родство – понятие весьма неопределенное. Родственниками определяются те лица, часть генов которых общие по происхождению. В эволюционном смысле все люди состоят в родстве, так как имели общих предков. Поэтому при рассмотрении степени родства предполагают существование гипотетической популяции, индивидуумы которой не состояли в родстве. Признать в настоящее время все человечество родственниками не имеет смысла. Для того, чтобы исследовать мутации и влияние кровного родства на их фенотипическое проявление, принято определять *степень кровного родства*. С этой целью анализируют не менее трех поколений. Такое ограничение первоначально было связано с практическими соображениями, так как у католиков требовалось специальное разрешение на брак между троюродными сибсами или более близкими родственниками. Ограничение оценки кровного родства теоретически оправданно, так как при переходе за третье поколение рост коэффициента инбридинга индивида с увеличением числа кровнородственных браков между ее (его) предками происходит очень медленно.

Поскольку в популяциях встречаются различные типы кровнородственных браков, необходимо оценивать степень родства в этих популяциях. Для оценки уровня инбридинга в настоящее время предложено пользоваться «коэффициентом инбридинга», предложенным Райтом (1885). Он тесно связан с «коэффициентом родства» Малекко. Разница между этими коэффициентами в том, что коэффициент родства определяется только для двух индивидов, которые могут иметь общих предков.

Коэффициент родства (Φ) – это вероятность того, что случайно выбранный ген, принадлежащий особи А, идентичен гену того же локуса у особи В. Коэффициент инбридинга определяется для одного индивида и характеризует степень связи между его родителями. **Коэффициент инбридинга (F)** – это вероятность того, что два аллеля в данном локусе идентичны по происхождению. В реальных ситуациях вычисление коэффициента родства (Φ) необязательно, т.к. степень родства в популяциях обычно известна. При анализе конкретных родословных иногда рассчитывают коэффициент инбридинга.

Факторы, влияющие на изменение частот генов в популяции

Система браков, господствующая в пределах той или иной популяции, предопределяет частоту различных генотипов, на частоты встречаемости генов влияния не оказывает, поскольку системы браков не приводят ни к приобретению новых, ни к утрате прежних генов. Основными механизмами, вызывающими изменения частот генов в популяции, являются:

гибридизация (способ передачи существующих генов из одной популяции в другую). В результате гибридизации возникают совершенно новые комбинации генов;

мутации приводят к возникновению наследственных изменений. Генные мутации могут возникнуть в любой момент, но проявятся не всегда. Наиболее важными являются мутации, возникающие при гаметогенезе. Накопление в популяции рецессивных летальных, полуметальных и других мутаций образует своеобразный «генетический груз» данной популяции. Генетический эффект такого груза проявится не сразу, но недооценивать опасность таких генов для будущих поколений нельзя;

дрейф генов предполагает быстрое изменение частот генов в популяции. Дрейф генов часто называют эффектом Райта, изучившего влияние случайности как эволюционного фактора. В небольших популяциях могут возникать колебания частот генов, фиксироваться или утрачиваться случайным образом. В прошлом структура популяции создавала идеальные условия для дрейфа генов. Случайность оказывается существенным фактором, приводящим к дрейфу генов в следующих ситуациях: ген, создающий эволюционные преимущества, может неоднократно возникать путем мутаций прежде, чем станет фиксированным; будучи очень редким, он легко утрачивается, не попадая в зиготу; при переселении на новые территории небольшая группа может утратить редко встречающиеся гены, а генный комплекс приспособится к их отсутствию (явление «родоначальника»);

естественный отбор на генотипы человека непосредственно не действует, а оказывает на организм свое влияние через фенотипы, формируя генотипы организмов таким образом, чтобы получаемые вновь фенотипы оказывались приспособленными к среде обитания. Если индивид обладает признаком, обеспечивающим большую жизнеспособность или плодовитость по сравнению с другими членами популяций, то он оставит более многочисленное потомство. Показано, что отбор оказывает свое действие посредством репродуктивной приспособленности отдельных индивидов или их гамет;

полиморфизм, некоторые гены в популяциях представлены множественными аллелями. По этому признаку популяция будет полиморфной. Форд определил полиморфизм как сосуществование различных обособленных форм по данному признаку особей в одной популяции. Многие признаки остаются в популяции более или менее постоянно, что приводит к

«сбалансированному полиморфизму» (например: пол, система группы крови ABO и др.).

Перечисленные выше механизмы, изменяющие частоту генов в пределах популяции, являются причиной возрастания многообразия.

Каждая популяция характеризуется определенным **генофондом**, т.е. совокупностью аллелей, встречающихся у особей данной популяции.

Для описания различий между популяциями чаще приводят именно частоты генов, а не фенотипов или даже генотипов. Знание частот встречаемости генов существенно для решения многих проблем генетики, что позволяет прогнозировать заболевания в данной популяции.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1. Генные мутации у человека являются причинами многих наследственных моногенных заболеваний. При изучении белковых продуктов мутантных генов выделяют две группы мутаций. Первая группа связана с качественными изменениями белковых молекул, т.е. наличием у больных аномальных белков (например, аномальные гемоглобины), что обусловлено мутациями структурных генов. Другая группа заболеваний характеризуется количественными изменениями содержания нормального белка в клетке (повышение или снижение), что обусловлено, чаще всего, мутациями функциональных генов, т.е. связано с нарушениями регуляции работы генов. Эти нарушения могут осуществляться на различных уровнях: **пре-транскрипционном** (осуществляется путем увеличения или уменьшения числа копий гена), **транскрипционном** (генетические дефекты в спейсерах, интронах, транспозонах, регуляторных белках могут приводить к нарушению транскрипции всего гена, обуславливающие изменение объема синтеза соответствующего белка), **процессинга и сплайсинга** про-и-РНК (нарушения на уровне разрушения неинформативных участков про-и-РНК и сплавления информативных участков), **трансляционном** (нарушения на уровне непосредственной сборки белковой молекулы в рибосоме) и **посттрансляционном** (нарушения на уровне образования вторичной, третичной и четвертичной структуры белковой молекулы).

Фенотипически генные мутации проявляются как наследственные болезни обмена веществ – **ферментопатии**. Вещества, накапливающиеся в результате отсутствия или снижения активности ферментов, либо сами оказывают токсическое действие, либо включаются в цепи вторичных обменных процессов, в результате которых образуются токсические продукты. В настоящее время описано около 3 тыс. наследственных болезней обмена веществ. Общая частота генных болезней в популяциях людей составляет 2-4%.

Генные болезни классифицируют по их фенотипическому проявлению: болезни, связанные с нарушением аминокислотного, углеводного, липидного, минерального обменов и обмена нуклеиновых кислот, нарушения свертывания крови, гемоглобинопатии и др.

Наиболее часто встречающимися болезнями, связанными с нарушением аминокислотного обмена являются: фенилкетонурия и альбинизм.

В норме аминокислота фенилаланин (**ФА**) с помощью фермента **фенилаланингидроксилазы** превращается в аминокислоту – тирозин, который в свою очередь под действием фермента **тирозиныазы** может превращаться в меланин (пигмент). При нарушении активности этих

ферментов развиваются два наследственных заболевания человека: фенилкетонурия и альбинизм.

2.1. Фенилкетонурия (ФКУ) встречается в человеческих популяциях с относительно высокой частотой – 1:10000. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу – больные являются рецессивными гомозиготами (aa). Ген, мутации которого приводят к заболеванию (ответственный за синтез фермента фенилаланингидроксилазы) картирован, идентифицирован и секвенирован (определена последовательность нуклеотидов).

Фенилаланин принадлежит к числу незаменимых аминокислот. Только часть ФА используется для синтеза белков; основное количество этой аминокислоты окисляется до тирозина. Если неактивен фермент фенилаланингидроксилаза, то ФА не превращается в тирозин, а накапливается в сыворотке крови в больших количествах и превращается в фенилпировиноградную кислоту (ФПВК), выделяющуюся с мочой и потом, вследствие чего от больных исходит «мышинный» запах. Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые же недели жизни у них появляются клинические признаки заболевания. ФПВК является нейротропным ядом, в результате чего развивается повышенная возбудимость, гиперрефлексия и повышенный тонус мышц, тремор, судорожные эпилептиформные припадки. Позже присоединяются нарушения высшей нервной деятельности, умственная отсталость, микроцефалия. У больных наблюдается слабая пигментация вследствие нарушения синтеза меланина.

Диагностика заболевания осуществляется биохимическими методами: еще до развития клинической картины наблюдается выделение ФПВК с мочой, а в крови определяется высокое содержание фенилаланина. Довольно эффективным методом лечения ФКУ является диетотерапия – снижение содержания в пище ребенка аминокислоты фенилаланина. Для предотвращения необратимых поражений мозга лечение необходимо начинать с первых недель жизни, проводить до 7-10 лет и постоянно следить за содержанием фенилаланина в крови. Мозг взрослого человека устойчив к высоким концентрациям ФПВК.

2.2. Альбинизм встречается в разных популяциях с разной частотой – от 1:5000 до 1:25000. Он наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В основе этого заболевания лежит мутация гена, при которой нарушается активность фермента тирозиназы, превращающего аминокислоту тирозин в пигмент меланин.

Основными клиническими проявлениями альбинизма являются отсутствие меланина в клетках кожи (молочно-белый ее цвет), волосах (очень светлые волосы), радужной оболочке глаза и повышенная чувствительность к УФ-облучению, которое вызывает воспалительные заболевания кожи. У больных на коже отсутствуют какие-либо

пигментные пятна, снижена острота зрения. Фенотипические признаки выражены уже у новорожденного. Диагностика заболевания не представляет затруднений. Лечение не разработано.

2.3. Алкаптонурия встречается довольно редко (3-5:1000000). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Алкаптонурия является следствием генетического дефекта оксидазы, катализирующей превращение гомогентизиновой кислоты в малаконилацетосульфокислоту. Ген картирован.

В основе этой патологии лежат отложения гомогентизиновой кислоты в соединительной ткани, создающие пигментацию цвета охры. Большое количество кислоты выводится с мочой, что приводит к ее потемнению при стоянии на воздухе. Клинические проявления заболевания начинаются в возрасте 40 лет и старше и характеризуются поражением суставов конечностей и позвоночника. Диагностика заболевания не представляет затруднений (клиника и биохимические методы).

3. Наиболее частыми наследственными дефектами нарушения обмена углеводов являются галактоземия и мукополисахаридозы.

3.1. Галактоземия встречается с частотой примерно 1:100000 новорожденных. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В основе этого заболевания лежит недостаточность фермента галактозо-1-фосфатуридил-трансферазы, переводящей галактозо-1-фосфат в уридин-дифосфогалактозу. Галактоза поступает в организм с пищей (лактозой).

Патогенез болезни включает накопление галактозы и галактозо-1-фосфата в крови и разных тканях, выделение его с мочой, накопление в хрусталике производного галактозы галактитола. Затем происходит нарушение использования глюкозы в печени, почках, головном мозге вследствие угнетения активности фермента фосфоглюкомутазы. В крови обнаруживается снижение содержания глюкозы, а в моче – определенные аминокислоты (метионин, цистин и др.).

Заболевание развивается после рождения при вскармливании младенца молоком, с которым поступает лактоза – источник неметаболизируемой галактозы. Основными симптомами заболевания являются: желтуха новорожденных, рвота и понос, приводящие к обезвоживанию организма, постепенное развитие умственной отсталости, увеличение печени и селезенки, общая дистрофия, катаракта. При лабораторном обследовании обнаруживают галактозу и белок в моче, снижение активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах.

Без лечения больные погибают в первые месяцы жизни от сопутствующих инфекций или печеночной недостаточности, у выживших развиваются катаракта и умственная отсталость. Раннее лечение диетой (исключение из пищи лактозы) приводит к нормальному развитию детей.

3.2. Мукополисахаридозы – это группа наследственных дефектов катаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), преимущественно с аутосомно-рецессивным типом наследования. Популяционная частота их не установлена. При мукополисахаридозах наблюдаются повышенная экскреция или внутриклеточное накопление ГАГ вследствие нарушения их расщепления, обусловленного дефектами ферментов, осуществляющих этот процесс. Мутантные ферменты относятся к лизосомным гидролазам. Выделяют несколько типов мукополисахаридозов. Рассмотрим мукополисахаридоз первого типа (синдром Гурлер), обусловленный дефицитом фермента L-индууро-нидазы, ответственного за катаболизм кислых мукополисахаридов.

Дети с синдромом Гурлер рождаются без внешних изменений. В первые месяцы жизни черты лица становятся грубыми, западает переносица, развиваются помутнение роговицы, тугоподвижность суставов, искривление позвоночника, увеличиваются печень и селезенка. Рот открыт. На втором году жизни выявляются короткая шея, воронкообразная грудная клетка, паховые и пупочные грыжи, увеличение головы, языка и губ, мелкие, редко посаженные зубы, ограничение подвижности большинства суставов, прогрессирующая умственная отсталость. Позже поражается сердце, развиваются глухота и слепота. Больные погибают обычно в возрасте до 10 лет. Диагностика основана на изучении содержания кислых мукополисахаридов в сыворотке крови.

4. Наследственные дефекты обмена липидов подразделяют на две большие группы: сфинголипидозы и нарушения обмена липидов плазмы крови.

4.1. Сфинголипидозы представляют собой болезни накопления сфинголипидов (одной из разновидностей гликолипидов), обусловленные дефектами ферментов, катализирующих их расщепление. Эти болезни встречаются редко (1:300000). Высокая частота болезни Тея-Сакса наблюдается только среди евреев-ашкенази (1:3600 новорожденных). Все сфинголипидозы имеют рецессивный тип наследования, аутосомный или сцепленный с X-хромосомой.

Сфинголипиды являются важнейшими структурными компонентами мембран клеток, в частности, миелиновых оболочек нервных волокон, поэтому при нарушении их обмена поражается большинство жизненно важных органов, в том числе серое и белое вещество головного мозга. Сфинголипидозы характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом, касающимся и времени начала болезни и тяжести течения. Эти болезни проявляются прогрессирующими умственными и двигательными расстройствами вследствие изменений головного мозга. Наблюдаются поражение костей, паренхиматозных органов (печень, селезенка, почки), кожи и сетчатой оболочки глаза.

При болезни Тея-Сакса психомоторные нарушения начинают развиваться у детей с 4-6 месяцев. Они становятся апатичными, перестают

интересоваться окружающим, наблюдается мышечная гипотония. К концу первого года развивается слепота, обусловленная атрофией зрительных нервов; интеллект снижается до уровня идиотии. Постепенно развиваются полная обездвиженность, судороги, не поддающиеся терапии. Смерть обычно наступает в 3–4 года. Для диагностики применяют биохимические методы исследования гликолипидов.

4.2. Гиперлипопротеинемии обусловлены нарушением обмена липидов плазмы крови вследствие дефектов ферментов или клеточных рецепторов. Липиды плазмы крови представляют собой большую группу соединений, в основном, жирных кислот, триглицеридов и холестерина. Повышенное содержание липидов в плазме крови может быть мультифакториальной природы или моногенно обусловленным дефектом с аутосомно-доминантным типом наследования. Частота гетерозигот моногенно обусловленных гиперлипопротеинемий в популяции составляет 1:500. Ген картирован.

Значение гиперлипопротеинемий и их моногенных форм определяется тем, что с метаболизмом этих соединений тесно связан патогенез атеросклероза и ишемической болезни сердца. Генетической особенностью гиперхолестеринемии с дефектом рецепторов является то, что повышенный уровень холестерина имеется и у гетерозигот (в 2–3 раза выше нормы), и гетерозиготы подвержены раннему (в 35–45 лет) развитию инфарктов миокарда. Моногенные гиперлипопротеинемии встречаются у небольшой части больных атеросклерозом. Диагностика основана на определении липопротеинов сыворотки крови.

4. Наследственные дефекты обмена пуринов и пиримидинов можно рассмотреть на примере синдрома Леша-Нихана.

4.1. Синдром Леша-Нихана обусловлен недостаточностью фермента гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы (ГФРТ), который катализирует присоединение свободных пуриновых оснований (гуанина и гипоксантина) к нуклеотидам. Синдром встречается редко (1:300000 новорожденных), наследование идет по сцепленному с полом рецессивному типу.

При недостаточности фермента ГФРТ конечным продуктом превращения пуриновых оснований является мочевая кислота. Болезнь начинает развиваться в грудном возрасте, проявляясь мышечным гипертонусом, повышенной рефлекторной возбудимостью, олигофренией, склонностью ребенка к самоповреждениям. Высокое содержание мочевой кислоты и ее солей (диагностический признак), несмотря на усиленное выделение их с мочой, приводит к формированию камней в мочевыводящих путях, отложению солей мочевой кислоты в суставах.

5. Примером нарушения минерального обмена может служить расстройство обмена меди.

5.1. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия) обусловлена генной мутацией, тормозящей синтез белка

церуллоплазмина, обеспечивающего транспорт меди в организме. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Популяционная частота не установлена.

Соединения меди играют большую роль в обменных процессах. Ионы меди входят в состав многих ферментов митохондрий, участвующих в реакциях окисления. При недостатке церуллоплазмина повышается концентрация меди в крови и происходит отложение ее в тканях печени и мозга, вызывающее их дегенерацию. Заболевание чаще проявляется в школьном возрасте. Первыми симптомами могут быть увеличение печени и селезенки, нарушение функции печени, ЦНС, иногда почек, снижение количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в крови. Поражение печени сопровождается желтухой, рвотой, диспепсией, постепенно развивается цирроз. Поражения ЦНС сопровождаются снижением интеллекта, изменением поведения, дрожанием рук, нарушением глотания, повышением тонуса мышц. Диагностика основана на определении количества церуллоплазмина в сыворотке крови.

Наследственные заболевания, вызванные нарушением развития органов и тканей.

6. Муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы) обусловлен генной мутацией в 7-ой хромосоме. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Популяционная частота заболевания 1:2500 новорожденных. Это одно из самых распространенных наследственных заболеваний. Муковисцидоз представляет собой множественные поражения желез внешней секреции, проявляющиеся выделением секретов повышенной вязкости, что ведет к застойно обтурационным изменениям в соответствующих органах (легких, поджелудочной железе и кишечнике) с последующими воспалительными и склеротическими процессами. Легочные проявления болезни возникают на 1-2 году жизни и характеризуются рецидивирующими пневмониями и бронхитами с последующим развитием эмфиземы легких. Кишечные проявления муковисцидоза связаны с нарушением активности ферментов поджелудочной железы. Гнилостные процессы в кишечнике приводят к вздутию живота, появлению обильного жирного стула с резким гнилостным запахом. Иногда наблюдается картина кишечной непроходимости. В некоторых случаях развивается цирроз печени. Диагностика основана на клинической картине и изучении активности ферментов поджелудочной железы.

7. Ахондроплазия (хондродистрофия) обусловлена генной мутацией, вызывающей отклонения в активности некоторых ферментов (5-нуклеотидазы, глюкозо-6-фос-фатазы). Тип наследования аутосомно-доминантный. Популяционная частота 1:100000. 80% случаев болезни обусловлены новыми мутациями. Ген картирован. Ахондроплазия – одна из наследственных болезней костной системы. Она обусловлена

аномальным ростом и развитием хрящевой ткани чаще всего в эпифизах трубчатых костей и основании черепа, результатом чего является резкое недоразвитие костей в длину. Характерными признаками заболевания являются низкий рост (120-130 см у взрослых) при сохранении нормальной длины туловища, большой череп с выступающим затылком, запавшая переносица. Конечности укорочены в основном за счет проксимальных отделов бедренной и плечевой костей, кисти широкие и короткие. Дети отстают в моторном развитии, интеллект, как правило, нормальный. Диагностика заболевания не представляет затруднений.

8. Миодистрофия Дюшенна (МД) – тяжелое наследственное заболевание с повышенной активностью в плазме крови ряда мышечных ферментов, особенно креатинкиназы. Встречается с частотой 1:3500 новорожденных мальчиков. Наследование сцепленное с полом, рецессивное. Ген МД картирован в области Xp21 и детально изучен.

Для МД характерно раннее, в возрасте 3-5 лет, начало заболевания: нарастающая слабость в мышцах бедер и таза с постепенным переходом процесса на икроножные мышцы, мышцы верхнего плечевого пояса, спины, живота и др. Появляется утиная походка. Заболевание неуклонно прогрессирует, дети оказываются прикованными к постели с 10-11-летнего возраста. Наблюдается гипертрофия икроножных и ягодичных мышц замещения мышечной ткани соединительной и жировой. Часто развивается сгибательная мышечная контрактура бедренных и коленных суставов и суставов верхних конечностей вследствие атрофии мышц. Рано снижаются глубокие сухожильные рефлексы. Имеется тенденция к некоторому снижению умственных способностей продолжительность жизни больных 20-35 лет. Смерть наступает от легочной инфекции или сердечной недостаточности из-за миокардиодистрофии. Диагностика основана на клинической картине и повышении активности креатинкиназы в сыворотке крови.

9. Синдром fragile (ломкой) X-хромосомы – тяжелое наследственное заболевание. Тип наследования – сцепленный с полом доминантный с неполной пенетрантностью (80%). Частота встречаемости **1:1500** новорожденных мальчиков. Мутантный ген картирован: он расположен в Xq27.

Заболевание характеризуется определенным типом умственной отсталости. Больные мужчины обладают характерными физическими признаками: большие яички, большие уши, выпуклый лоб и выступающие челюсти. При рождении некоторые имеют большую голову и повышенный вес. Речь характеризуется постоянными повторами, широко распространено заикание. Среди гетерозиготных женщин «нарушения психики» наблюдаются примерно в 30% случаев. В настоящее время этим синдром объясняют до 20% всех случаев сильной или умеренной умственной отсталости. Для диагностики используют цитогенетический

метод – в X-хромосоме обнаруживают вторичное сужение. Описан терапевтический эффект фолиевой кислоты у таких больных.

10. Наследственные заболевания, вызываемые нарушениями свертывающей системы крови.

10.1. Гемофилия А – тяжелое наследственное заболевание, обусловленное дефектом VIII фактором свертывания крови. Встречается с частотой **1:6500** мальчиков. Тип наследования – сцепленный с полом, рецессивный. Ген расположен в длинном плече X-хромосомы (Xq28), порядок его нуклеотидов установлен.

Заболевание распознается обычно на 2-3-м году жизни, а в тяжелых случаях – при рождении (кровотечения из пупочного канатика, под- и внутрикожные кровоизлияния). Для заболевания характерен гематомный тип кровоточивости. Преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей (коленные, локтевые, голеностопные), подкожные, внутри- и межмышечные гематомы, кровотечения при травмах и хирургических вмешательствах, наличие крови в моче. Поступление крови в полость суставов приводит к развитию стойкой тугоподвижности из-за остеоартрозов (развитие соединительной ткани в суставах).

10.2. Гемофилия В – тяжелое наследственное заболевание, обусловленное снижением активности IX фактора свертывания крови. Популяционная частота не установлена. Тип наследования – сцепленный с полом, рецессивный. Ген картирован Xq27. Клинические проявления заболевания сходны с таковыми при гемофилии А. Диагностика основывается на исследовании соответствующих факторов свертывания крови. При лечении вводят недостающие факторы свертывания крови.

11. Гемоглобинопатии – заболевания, связанные с нарушением структуры молекулы гемоглобина. Нормальный гемоглобин человека (HbA) состоит из двух α -цепей и двух β -цепей. Большую часть структурных вариантов Hb составляют одиночные замены аминокислот, в основе которых лежит замена одного азотистого основания другим с изменением кода триплета.

11.1. Наиболее известной формой аномальных гемоглобинов является серповидно-клеточная анемия, при которой в 6-м положении α -цепи глутаминовая кислота замещена валином (Hb8). Эта замена обуславливает пониженную растворимость гемоглобина, и у гомозигот эритроциты приобретают серповидную форму. Гетерозиготные носители Hb8 в обычных условиях клинически здоровы. У гомозигот с раннего возраста развивается характерная картина хронической гипоксии и анемий, обусловленная слабой способностью Hb8 переносить кислород и преждевременным гемолизом и распадом эритроцитов. Hb8 часто обнаруживается у населения регионов с широким распространением тропической малярии, так как даже гетерозиготы по Hb8 невосприимчивы к малярии.

11.2. Талассемии обусловлены мутациями глобиновых генов, приводящих к уменьшенному содержанию его или полному отсутствию. Причиной α -талассемий служат полные делеции Hb α -генов. Таких генов четыре, и от количества делеций генов зависит тяжесть заболевания. Они расположены в 16-ой хромосоме – 16p13.3. При β -талассемиях имеется дефицит синтеза β -глобина. Генетические дефекты разнообразны (делеций и нарушение работы функциональных генов). При выраженных талассемиях наблюдается гемолитическая анемия. У гетерозиготных носителей гена β -талассемий выраженные признаки анемии обычно не выявляются.

Помимо биохимических методов диагностики генных болезней все большее распространение находят методы рекомбинантной ДНК.

Хромосомные болезни

Хромосомные болезни – это группа заболеваний, вызываемых изменениями числа (геномные мутации) или структуры (хромосомные aberrации) хромосом, видимыми в световой микроскоп.

Существует очень много разнообразных аномалий кариотипа. Хромосомные aberrации и изменения количества хромосом могут возникать на разных этапах. Если они имеются уже в гаметах родителей, то аналогичная аномалия будет наблюдаться во всех клетках развивающегося организма (**полный мутант**).

Хромосомные аномалии могут возникать и в процессе эмбрионального развития при дроблении зиготы. В норме каждый бластомер содержит одинаковый набор хромосом, идентичный набору зиготы. Однако в некоторых случаях возможно нарушение расхождения хромосом, вследствие чего в разные бластомеры попадет неодинаковое их количество (один бластомер с моносомией, а другой – с трисомией). При последующем дроблении возникают две клеточные линии (**клоны**), сохраняющие особенности аномального кариотипа. В зависимости от стадии, на которой произошло нарушение, и интенсивности размножения клеток число этих клеточных популяций может быть различным. Остальные клетки, ведущие начало от нормальных бластомеров, будут иметь неизмененный кариотип. Такое явление называется **генетическим мозаицизмом**. Мозаичные организмы могут содержать несколько (2, 3, 4 и более) клеточных клонов с различными кариотипами. Это явление может сопровождаться патологией всего организма, либо отдельных его органов и систем. При незначительном количестве аномальных клеток фенотипические проявления могут не обнаруживаться.

1. В основе хромосомных болезней лежат синдромы, связанные с нарушением ploидности, изменениями числа хромосом или нарушением их структуры. Нарушение ploидности у детей представлено лишь синдромом триплоидии (дети погибают в первые часы или дни после рождения). Синдромы трисомий – наиболее частая форма хромосомной

патологии у человека. Полная моносомия, совместимая с жизнью, наблюдается только по X-хромосоме.

В основе синдромов, обусловленных структурными нарушениями хромосом, лежат либо частичные трисомии, либо частичные моносомии, либо их сочетания. Хромосомные болезни встречаются довольно часто. Частота хромосомных болезней у живорожденных детей составляет примерно 2, 4 случая на 1000 родившихся. Большинство хромосомных аномалий (полиплоидии, гаплоидии, трисомии и моносомии по первым парам крупных хромосом) являются несовместимыми с жизнью. Такие эмбрионы или плоды элиминируются из организма матери на ранних или более поздних сроках беременности. Окончательный диагноз хромосомных болезней устанавливается цитогенетическими методами (рис. 27).

Рис. 27. Нерасхождение X-хромосомы в первом (слева) и во втором (справа) деления мейоза у женщины. Оплодотворение нормальным сперматозоидом. Индивид с набором XXУ может появиться в результате нерасхождения как в первом, так и во втором мейотическом делении

2. Наиболее часто у человека встречаются **трисомии** по 13-й, 18-й и 21-й паре хромосом.

2.1. Синдром Патау (синдром трисомии 13) встречается с частотой 1 : 6000.

Имеются два цитогенетических варианта синдрома Патау: простая трисомия и робертсоновская транслокация.

Синдром Патау – трисомия 13-й хромосомы

Дети с синдромом Патау рождаются с массой тела значительно ниже нормы (2500 г). У них наблюдается умеренная микроцефалия, недоразвитие различных отделов ЦНС, низкий скошенный лоб; суженные глазные щели, расстояние между которыми уменьшено; микрофтальмия, помутнение роговицы, запавшее переносье, широкое основание носа, широко расположенные и деформированные ушные раковины с гипоплазированным козелком. Одним из наиболее типичных признаков этого синдрома является двухсторонняя расщелина верхней губы и неба. Отмечаются аномалии опорно-двигательного аппарата (полидактилия, синдактилии, флексорное положение кистей) и короткая шея. У 80% новорожденных встречаются пороки развития сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, транспозиции сосудов и др. Наблюдаются пороки развития поджелудочной железы: она увеличена, хвост утолщен, иногда раздвоен, сращен с селезенкой, имеются фиброкистозные изменения. Почки часто увеличены, наблюдается повышенная дольчатость и кисты в корковом слое. У половины больных синдромом Патау определяется поперечная ладонная борозда.

Дети с синдромом Патау живут недолго. По данным литературы, 95% таких больных умирают до года, более трех лет живут лишь единицы. Все выжившие дети с синдромом Патау – глубокие идиоты.

2.2. Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18) встречается с частотой примерно 1:7000. Дети с трисомией 18 чаще рождаются у пожилых матерей. Для женщин старше 45-ти лет риск родить больного ребенка составляет 0,7%.

Синдром Эдвардса – трисомия 18-й хромосомы

Цитогенетически синдром Эдвардса представлен простой трисомией 18, значительно реже встречаются мозаичные формы и как исключение – транслокационные.

Синдром Эдвардса у девочек встречается значительно чаще, чем у мальчиков, что связано, возможно, с большей жизнестойкостью женского организма. Дети с трисомией 18 рождаются со значительно сниженным весом (в среднем 2177 г), хотя сроки беременности нормальные, или даже увеличены. Фенотипическое проявление синдрома Эдвардса многообразно. Наиболее часто отмечаются аномалии мозгового черепа и лица. Мозговой череп долихоцефалической формы, со ступенеобразным западением лобных костей в области родничка, нижняя челюсть и отверстие рта маленькие, глазные щели узкие и короткие. Ушные раковины деформированы и в подавляющем большинстве случаев расположены низко; они сравнительно маленькие, вытянуты в горизонтальной плоскости; мочка, а часто и козелок, отсутствуют. Наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует. Грудина короткая, из-за чего межреберные промежутки уменьшены и грудная клетка широкая и короткая. В 80% случаев наблюдается аномальное развитие стопы, пятка резко выступает, свод провисает (стопа-качалка). Изредка наблюдаются спинно-мозговые грыжи и односторонние расщелины губы. Из пороков внутренних органов наиболее часто наблюдаются пороки сердца и коронарных сосудов: нарушения развития межжелудочковой перегородки, аплазии одной створки клапанов аорты. В головном мозге отмечаются гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, изменения структуры олив. В пищеварительной системе могут наблюдаться дивертикул Меккеля, атрезии пищевода. У 10% больных встречается подковообразная почка. При дерматоглифическом анализе обнаруживают: поперечную четырехпальцевую борозду, увеличение числа дуг на пальцах, слабо выраженный узор на мизинцах.

Продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса невелика: 60% детей умирают до 3 месяцев; до года доживает лишь 1 ребенок из 10.

2.3. Синдром Дауна (синдром трисомии 21) – самая частая форма хромосомной патологии у человека: 1:900. Достоверно установлено, что дети с синдромом Дауна чаще рождаются у пожилых родителей. Если

возраст отца свыше 46 лет, а матери 41-46 лет, то вероятность рождения больного ребенка с синдромом Дауна возрастает до 4,1%.

Дети с синдромом Дауна. А. Европеоид. Б. Негр.

В. Представитель азиатской расы. Общие признаки синдрома Дауна более заметны, чем расовые различия

Наиболее распространенными цитогенетическими формами синдрома Дауна являются простая трисомия, транслокационная форма и мозаицизм. За возникновение фенотипических проявлений синдрома Дауна отвечает лишь небольшой участок длинного плеча 21-й хромосомы, и каким бы образом он не был удвоен, развивается типичная клиническая картина.

Дети с синдромом Дауна рождаются с несколько сниженным весом (3167 г). Для больных характерна округлой формы голова с уплощенным затылком, лоб скошен, узкий, лицо плоское. Типичен эпикант, плоская спинка носа, косой разрез глазных щелей, пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке), толстые губы, утолщенный язык с глубокими бороздами, выступающий изо рта, маленькие, недоразвитые низко расположенные ушные раковины, недоразвитая верхняя челюсть, высокое небо, неправильный рост зубов, короткая шея. Из пороков внутренних органов наиболее типичны пороки сердечно-сосудистой системы (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородок и др.) и органов пищеварения (атрезии и стенозы различных отделов). У детей младшего возраста резко выражена мышечная гипотония, а у детей старшего возраста часто обнаруживается катаракта.

Для детей с синдромом Дауна характерна умственная отсталость: в основном это имбецильность (65-90%), дебильность и идиотия диагностируются примерно в равном соотношении. Дерматоглифические особенности при болезни Дауна представлены четырехпальцевой поперечной бороздой (у 45% больных) и главным ладонным углом свыше 57°.

Продолжительность жизни при синдроме Дауна значительно ниже (36 лет), чем в популяции.

Основные клинические симптомы болезни Дауна

3. Помимо полных трисомий, описано довольно много синдромов, связанных с **частичными трисомиями**.

3.1. Синдром трисомий по короткому плечу хромосомы 9. Синдром трисомий 9p+ – наиболее частая форма частичных трисомий. Описано не менее 150 больных с такой патологией.

Для больных с трисомией 9p+ характерны умственная отсталость, задержка роста, микроцефалия, антимонголоидный разрез глазных щелей, глубоко посаженные глаза, опущенные углы рта, нос с характерным округлым кончиком, низко расположенные оттопыренные ушные раковины, недоразвитие дистальных фаланг пальцев рук и ногтей. Часто наблюдаются выступающие лобные кости, повышенная обволошенность, пятна цвета «кофе с молоком» на коже, эпикант, косоглазие, высокое дугообразное нёбо, короткая шея, сколиоз, сращение пальцев на стопах. Примерно в четверти случаев обнаруживаются врожденные пороки сердца, иногда почек.

Прогноз для жизни сравнительно благоприятный: описаны больные, достигшие преклонного возраста.

4. Синдромы частичных моносомий. Описано большое количество синдромов, причинами которых являются частичные моносомии.

4.1. Синдром Вольфа-Хиршхорна (4p-) обусловлен делецией короткого плеча хромосомы 4. Популяционная частота заболевания около 1:100000. Дети с синдромом Вольфа-Хиршхорна обычно рождаются от молодых родителей, доношенными, но со значительным снижением веса (2000 г). Для таких детей характерна резкая задержка физического и психомоторного развития. У них умеренно выраженная микроцефалия,

клювовидный нос, выступающее надпереносье, деформированные низко расположенные ушные раковины, впереди ушной раковины часто имеются вертикальные складки кожи, гипотония мышц, значительное снижение реакции на внешние раздражения, судорожные припадки. Часто отмечаются расщелины верхней губы и неба, деформации стоп, аномалии глазных яблок, эпикант и маленький рот с опущенными углами. Из внутренних органов чаще всего поражается сердце (разнообразные пороки развития), примерно в половине случаев – почки (гипоплазия, кисты), иногда – желудочно-кишечный тракт (гипоплазия желчного пузыря, подвижная слепая кишка).

Продолжительность жизни детей с синдромом 4p- значительно снижена, большинство их погибает на первом году жизни. Максимально известный возраст пациента с этим синдромом – 25 лет.

4.2. Синдром «кошачьего крика» (5p-) обусловлен делецией короткого плеча 5-й хромосомы. Дети с этим синдромом рождаются у родителей обычного возраста. Популяционная частота синдрома примерно 1:45000.

Наиболее характерными для синдрома 5p- являются специфический плач («кошачий крик»), умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия, низко расположенные, иногда деформированные ушные раковины, лунообразной формы лицо, эпикант, антимоноголоидный разрез глазных щелей, косоглазие и гипотония мышц. Иногда наблюдаются аномалии глаз (атрофия зрительного нерва, очаги депигментации сетчатки). Наиболее постоянный признак синдрома – «кошачий крик» обусловлен изменениями гортани: сужением, мягкостью хрящей, отеком или необычной складчатостью слизистой, уменьшением надгортанника. Изменения других органов и систем неспецифичны.

Продолжительность жизни пациентов значительно снижена, только около 14% больных переживают возраст 10 лет.

Синдром Шерешевского – Тернера (45, XO)

4.3. Синдром Орбели (13q) обусловлен делецией длинного плеча 13-й хромосомы сегментов 13q22-q31. Популяционная частота синдрома не установлена.

Дети с синдромом Орбели рождаются с низким весом (2200 г). Клинически этот синдром сопровождается аномалиями развития всех систем органов. Для этого синдрома характерна микроцефалия, лоб переходит в нос, не образуя носовой вырезки, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, широкая спинка носа, высокое нёбо, низко расположенные деформированные ушные раковины. Весьма характерны признаки поражения глаз (микрофтальмия, иногда анофтальмия, косоглазие, катаракта, ретинобластома), опорно-двигательного аппарата (короткая шея, гипо- или аплазия первого пальца кисти и пяточной кости, синдактилии кистей и стоп), атрезии прямой кишки и ануса. Часты пороки развития сердца, почек, головного мозга. Для всех детей с синдромом Орбели характерна глубокая олигофрения, возможны потеря сознания, судороги.

Большинство больных синдромом 13q- погибают на первом году жизни.

Мужчина с синдромом Клайнфельтера (47, XXУ)

5. Диагностика наследственных болезней, обусловленных геномными и хромосомными мутациями, проводится цитогенетическими методами.

6. Принципы терапии наследственной патологии человека. Можно выделить три подхода к лечению наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью: симптоматическое, патогенетическое и этиологическое.

6.1. Симптоматическое лечение применяют при всех наследственных болезнях: при болях – анальгетики, при психических заболеваниях – успокаивающие, при муковисцидозе – вещества, разжижающие слизь, при воспалительных процессах – антибиотики и т.п. При врожденных пороках развития широко применяется хирургическое симптоматическое лечение (удаление шестого пальца, полипов, катаракты, устранение пороков развития сердца и др.).

6.2. Патогенетическое лечение в настоящее время интенсивно разрабатывается для болезней обмена веществ, обусловленных генными мутациями. Оно может проводиться по следующим направлениям.

Коррекция обмена: ограничение или исключение неметаболируемого вещества из пищи (фенилаланина) и освобождение от продуктов обмена путем усиленного их выведения, плазмофереза или гемосорбции (фенилпировиноградная кислота). Метаболическая ингибция применяется в тех случаях, когда надо снизить интенсивность синтеза накапливаемого при наследственной болезни субстрата (например, мочевой кислоты при подагре). Заместительная терапия применяется при наличии у больного аномальных ферментов, не обеспечивающих выработку продукта, например, введение тироксина при гипотиреозе, гормона роста при карликовости, инсулина – при диабете, некоторых коферментов и ферментов – при ферментопатиях, угнетение синтеза ферментов при их излишках и др.

6.3. Этиологическое лечение является наиболее оптимальным, поскольку устраняет причину заболевания и радикально его излечивает. Для этиологического лечения применяются методы генной инженерии, которые в настоящее время выходят за рамки экспериментов.

ЗАДАЧИ И ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Медико-генетическое консультирование – отрасль профилактической медицины, главной целью которой является предупреждение рождения детей с наследственной патологией. В 30-х годах русский клиницист-генетик С.Н. Давиденков проводил генетическое консультирование и сформулировал основные положения по методике консультирования семей с наследственными заболеваниями нервной системы. Первый кабинет по МГК был организован в 1941 г. в Мичиганском университете (США). В нашей стране в 1932 г. под руководством профессора С.Г. Левита был создан медико-генетический институт, в котором исследовали генетическую природу различных наследственных болезней.

Задачи медико-генетического консультирования:

1. Про- и ретроспективное (до и после рождения) консультирование семей и больных с наследственной или врожденной патологией;
2. Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний;
3. Помощь врачам различных специальностей в постановке диагноза заболевания, если для этого требуются специальные генетические методы исследования;
4. Объяснение в доступной форме пациенту и его семье степени риска иметь больных детей и помощь им в принятии решения;
5. Ведение территориального регистра семей и больных с наследственной и врожденной патологией и их диспансерное наблюдение;
6. Пропаганда медико-генетических знаний среди населения.

Составление генетического прогноза включает три этапа.

1. Определение степени генетического риска. Под генетическим риском понимают вероятность проявления определенной аномалии у самого пациента (пробанда) или его родственников, которая выражается в процентах (1-100%). Общий риск появления генетически обусловленной аномалии для популяции европейцев составляет 3-5% (генетический груз), поэтому риск, который не превышает 5%, расценивается как низкий. Генетический риск до 10 называют повышенным в легкой степени, до 20% – повышенным в средней степени и свыше 20% – высоким. Генетический риск средней степени расценивается как противопоказание к деторождению, т.е. как показание к прерыванию беременности, если семья не хочет подвергаться риску.

2. Оценка тяжести медицинских и социальных последствий предполагаемой аномалии. Степень генетического риска не всегда соответствует степени тяжести ожидаемого страдания. Например,

полидактилия (аутосомно-доминантный тип наследования, с высокой степенью генетического риска – не менее 50%) может быть устранена соответствующей корригирующей операцией, и человек может вести нормальный образ жизни, в то время как фенилкетонурия, риск повторения которой у детей гетерозиготных родителей составляет 25%, представляет собой тяжелое заболевание, плохо поддающееся лечению.

3. Перспектива применения и эффективность методов пренатальной диагностики. Достижения в этой области позволяют планировать деторождение в семьях с высоким риском наследования тяжелой патологии (болезни Дауна, мукополисахаридоза, гемофилии, муковисцидоза и др.), так как эти заболевания можно выявить методами пренатальной диагностики.

Показания для направления семьи в медико-генетическую консультацию:

- 1) наличие сходных заболеваний у нескольких членов семьи;
- 2) первичное бесплодие супругов;
- 3) первичное невынашивание беременности;
- 4) отставание ребенка в умственном и физическом развитии;
- 5) рождение ребенка с пороками развития;
- 6) первичная аменорея;
- 7) наличие кровного родства между супругами.

Основные показания для проведения цитогенетического анализа:

- пренатальная диагностика пола в семьях, отягощенных рецессивными заболеваниями, сцепленными с полом;
- недифференцированная олигофрения;
- привычные выкидыши и мертворождения;
- множественные врожденные пороки развития у ребенка;
- бесплодие у мужчины;
- пренатальная диагностика при возрасте матери свыше 35 лет.

Основные показания для проведения биохимических анализов или методов рекомбинантной ДНК:

- умственная отсталость ребенка;
- нарушение психического статуса;
- нарушение физического развития;
- судороги, мышечная гипо- или гипертония, нарушение походки и координации движений, желтуха, гипо- или гиперпигментация;
- непереносимость отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов, нарушения пищеварения.

Пренатальная диагностика плода имеет исключительно важное значение при медико-генетическом консультировании, поскольку позволяет прогнозировать здоровье будущего ребенка в семьях с отягощенной наследственностью в I-II триместре беременности, т.е. когда в случае обнаружения патологии возможно абортирование плода.

Рис. 28. Амниоцентез – метод пренатальной диагностики наследственных заболеваний (F. Ayala, J. Kiger, 1980)

Наибольшее значение из всех методов пренатальной диагностики имеет амниоцентез (рис. 28). Это метод пренатальной диагностики врожденных заболеваний. Его используют при сроках беременности в 15-17 недель в связи с тем, что в это время в амниотической жидкости наблюдается достаточное число живых клеток плода. С помощью хирургического шприца берется проба амниотической жидкости. Для определения пола плода достаточно получить 2-5 мл околоплодной жидкости. После центрифугирования осадок наносят отдельными каплями на предметные стекла, высушивают и окрашивают для определения X- и Y-хроматина. Определение пола важно при заболеваниях, сцепленных с X-хромосомой. Для определения кариотипа плода необходимо получить 15-20 мл околоплодных вод. Клетки плода из полученной жидкости выращивают в культурной среде в течение 2 недель. Затем по специальной методике приготавливают пластинки с метафазными хромосомами и проводят цитогенетический анализ клеток плода. Если при амниоцентезе выявляются серьезные нарушения, такую беременность рекомендуется прекратить.

Существуют и другие методы пренатальной диагностики. Ультразвуковое исследование (УЗИ) основано на способности ультразвуковой волны отражаться от поверхности раздела двух сред, отличающихся разной плотностью, что позволяет получить их изображение на экране. Фетоскопия – метод визуального наблюдения плода в плоскости матки через эластичный зонд, оснащенный оптической системой.

Цитогенетический метод основан на микроскопическом исследовании кариотипа. Этапы метода: 1) культивирование клеток

человека (чаще лимфоцитов) на искусственных питательных средах; 2) стимуляция митозов фитогемагглютинином (ФГА); 3) добавление колхицина (разрушает нити веретена деления) для остановки митоза на стадии метафазы; 4) обработка клеток гипотоническим раствором, вследствие чего хромосомы рассыпаются и лежат свободно; 5) окрашивание хромосом; 6) изучение под микроскопом и фотографирование; 7) вырезание отдельных хромосом и построение идиограммы.

Рис. 29. Ультразвуковое исследование плода (28 недель)

В 70-е годы были разработаны методы дифференцированного окрашивания хромосом человека, которые показали, что каждая пара хромосом имеет специфический характер чередования неокрашенных, светло- и темноокрашенных дисков (Парижская классификация).

Метод позволяет выявить геномные (например, болезнь Дауна) и хромосомные (например, синдром кошачьего крика) мутации. Хромосомные aberrации обозначают номер хромосомы, короткого или длинного плеча и избытком (+) или нехваткой (-) генетического материала.

Биохимические методы основаны на изучении активности ферментных систем (либо по активности самого фермента, либо по количеству конечных продуктов реакции, катализируемой данным ферментом). Они позволяют выявить генные мутации – причины болезней обмена веществ (фенилкетонурия, серповидно-клеточная анемия). С помощью биохимических нагрузочных тестов можно выявлять гетерозиготных носителей патологических генов, например, фенилкетонурии. Исследуемому человеку вводят внутривенно определенное количество аминокислоты фенилаланина и через равные промежутки времени определяют его концентрацию в крови. Если человек гомозиготен по доминантному гену (АА), то концентрация фенилаланина в крови довольно быстро возвращается к контрольному уровню

(определяется до введения фенилаланина), а если он гетерозиготен (Aa), то снижение концентрации фенилаланина идет вдвое медленнее.

Методы рекомбинантной ДНК. Эти методы позволяют анализировать фрагменты ДНК, находить и изолировать отдельные гены и сегменты генов и устанавливать в них последовательность нуклеотидов.

Микробиологический ингибиторный тест Гатри позволяет выявлять некоторые биохимические нарушения у новорожденных. Из пятаки новорожденного берут каплю крови на диски фильтровальной бумаги, которые помещают на агаровую культуру *B. Subtillis*. Последнюю выращивают на минимальной питательной среде, содержащей антиметаболит искомой аминокислоты (например, фенилаланин). Антиметаболит должен одновременно тормозить рост микробов. При наличии в крови младенца большого количества фенилаланина разрушается антиметаболит, и микробы начинают быстро расти. Меняя антиметаболиты с помощью этого теста, можно диагностировать наличие в крови определенных аминокислот и углеводов.

Химические экспресс-методы используют простые цветные реакции для быстрой предварительной диагностики наследственных болезней обмена веществ. Для предварительной диагностики фенилкетонурии новорожденным в пеленки заворачивают полоску фильтровальной бумаги, смоченной 10% раствором FeCl_3 . При наличии в моче фенилпировиноградной кислоты наблюдается зеленое окрашивание фильтровальной бумаги. Для окончательной постановки диагноза используют биохимические методы. Дающие более точные результаты.

Наибольший интерес для генетики человека представляет метод гибридизации соматических клеток. В 1960 г. французский ученый Ж. Барский, выращивая в культуре клетки две линии мышей, обнаружил, что некоторые из них по своим морфологическим и биохимическим свойствам оказались промежуточными между исходными родительскими клетками. Это были гибридные клетки. Такое спонтанное слияние соматических клеток в культуре ткани происходит довольно редко. В дальнейшем было установлено, что при введении в культуру клеток РНК-содержащего вируса парагриппа Сендай, инаktivированного при облучении ультрафиолетом, частота гибридизации клеток значительно повышается, и в смешанной культуре разных типов клеток образуются гетерокарионы – клетки, содержащие два ядра разных клеток в одной цитоплазме. Часть таких клеток способна размножаться митозом. После митоза из двухядерного гетерокариона образуются две одноядерные клетки, каждая из которых представляет собой синкарион – настоящую гибридную клетку, содержащую хромосомы обеих исходных клеток.

Гибридизация возможна не только между клетками организмов разных видов, но и типов: человек-мышь, человек-комар и др. Синкарионы обычно удается получать при гибридизации клеток разных видов,

относящихся к одному классу. В таких синкарионах происходит объединение геномов двух видов. Например, гибридные клетки человека и мыши имеют 43 пары хромосом: 23 – от человека и 20 – от мыши. В дальнейшем происходит постепенное удаление хромосом того организма, клетки которого имеют более медленный темп размножения. У гибридных клеток человек-мышь удаляются хромосомы человека.

В гибридных клетках функционируют хромосомы как человека, так и мыши, гены которых детерминируют синтез соответствующих белков. Морфологически можно отличить каждую из хромосом (дифференциальное окрашивание). Если в гибридной клетке отсутствует какая-либо хромосома и не происходит синтез каких-то белков, то можно предположить, что гены, детерминирующие синтез этих белков, локализованы в данной хромосоме. Таким образом, метод позволяет устанавливать группы сцепления у человека, а используя нехватки и транслокации выяснять и последовательность расположения генов, т.е. строить генетические карты хромосом человека.

Выявление X- и Y-полового хроматина. Для выявления X- и Y-хроматина чаще всего используют соскоб клеток слизистой оболочки щеки (буккальный эпителий). Для выявления X-хроматина окрашивание мазков проводят ацеторсеином, и препараты просматривают в обычном световом микроскопе. Этот метод позволяет определить количество X-хромосом в кариотипе (их на одну больше, чем глыбок X-хроматина). Для выявления Y-хроматина мазки окрашивают акрихин-ипритом и рассматривают в люминесцентный микроскоп – Y-хромосома дает яркое зеленое свечение. Этот метод позволяет установить количество Y-хромосом в кариотипе.

Биологическое моделирование определенных наследственных аномалий человека можно проводить на мутантных линиях животных, имеющих сходные нарушения. Например, у собак встречается гемофилия, обусловленная рецессивным сцепленным с X-хромосомой геном. Несращение губы и нёба у мышей сходно с аналогичными аномалиями человека, у хомяков и крыс встречаются ахондроплазия, мышечная дистрофия и др. Хотя мутантные линии животных не дают точную картину наследственных болезней человека, даже частичное воспроизведение их фрагментов в ряде случаев позволяет изучить механизмы первичного отклонения от нормы. Закон гомологичных рядов Н.И. Вавилова позволяет с определенными ограничениями экстраполировать экспериментальные данные на человека.

ЕВГЕНИКА

Основоположителем евгенического направления является Френсис Гальтон, который ввел термин «евгеника», в переводе с греческого обозначающий дословно «рождение более лучших». Принципы евгеники были заложены им на основании изучения таких качеств человека, как здоровье, умственные способности, одаренность. В книге «Наследственность таланта, ее законы и последствия» (1869) Гальтон на большом статистическом материале показал, что «природные особенности человека возникают благодаря наследственности». Гальтон распределил людей «по природной даровитости» на 12 групп. К группам «А» и «В» принадлежат лица со средним уровнем дарования, к «С» – с большим уровнем дарования, а «О» и «Е» составляют лица, отмеченные премиями и наградами, «Г» и «О» – выдающиеся люди, а «Х» – редчайшие знаменитости. Выдающиеся личности встречаются с частотой 1 на 79000, знаменитости – 1 на 100000.

Евгенизм – это метод искусственной селекции применительно к человеку, при этом поощряется воспроизведение индивидов с положительными признаками. По сравнению с медицинской генетикой евгеника ставит иные задачи: активные изменения и переделки наследственности в соответствии с идеалами автора (у одних – раса рабов и господ, у других – забота о нравственном совершенстве всего человечества, у третьих – создание людей с интеллектом ученых).

Первое десятилетие нашего века ознаменовалось широким распространением евгеники в Западной Европе, США и России. В это время в России выходил Русский евгенический журнал. Многие выдающиеся русские ученые такие, как Н. Кольцов, А. Серебровский, С. Левит, В. Эфроимсон и Ю. Филипченко печатали свои статьи в этом журнале. Они поддерживали идею о том, что человеческому виду следует заняться своим улучшением и для этого поддерживать воспроизводство людей, обладающих желательными качествами (*позитивная евгеника*), и препятствовать воспроизводству больных, умственно отсталых и калек (*негативная евгеника*).

Известный американский генетик Г. Меллер опубликовал книгу «Из ночи», в которой предлагал улучшить род человека путем установления контроля над размножением с последующим отбором потомства. Методом, осуществляющим эту программу, является массовое осеменение женщин спермой отдельных выдающихся мужчин. Меллер неоднократно говорил о том, что будущие родители не должны полагаться только на собственные зародышевые клетки, а должны свободно выбирать между зародышевыми клетками многих индивидов. Его продолжателем был Роберт Грэм, возглавивший программу «Отец – почтой», которую вдова

Меллера не поддержала, заявив, что ее муж задумывал это иначе. Меллер говорил о том, что будущие родители не должны полагаться на собственные зародышевые клетки, а должны свободно выбирать между зародышевыми клетками многих индивидуумов, отбирая будущий фенотип своих детей. Окончательное решение должно быть прерогативой только заинтересованной пары родителей. Доноров надо было выбирать по дару ума, достоинств характера и нрава, физическому здоровью и т.д., причем использовать сперму донора можно было только после того, как пройдет не менее 20 лет после его смерти, т.к. только через такое время можно оценить реальные достоинства доноров. Он предложил вести каталоги, содержащие данные физических и психологических характеристик доноров. Такой подход был назван **гаметический выбор**. Следует отметить, что во всех современных репродуктивных центрах используют каталоги и другие идеи с некоторыми модификациями, о которых говорил Меллер.

После 2-й мировой войны складывается новое направление – **неоевгеника**. Но проблемы остались: как определить, какие признаки желательны для человечества, а какие – нет? Желательные признаки проблематичны, так как человек должен быть добрым, гуманным, деликатным, уметь сострадать, быть духовным и т.д. (наследование таких признаков еще более проблематично, чем талантливость, красота, музыкальность, математический склад ума и т.д.). Нежелательные – слепота, глухота, слабоумие, психические заболевания, алкоголизм, преступность и др. социальные отклонения. Программ для позитивной неоевгеники нет, так как нет ясной цели, нет методов и, самое главное, нет знаний о природе наследования таких признаков. Генетику аномалий мы знаем лучше. Поэтому можно ограничить и предотвратить передачу нежелательных генов (негативная ветвь неоевгеники, например, препятствие воспроизводству умственно отсталых). Во многих государствах Европы и Америки принят закон о стерилизации, но по доброй воле и согласию пораженного или его опекунов.

Иногда принимают законы, запрещающие браки между больными, например, в Швеции в 1957 г. были запрещены браки эпилептиков. Браки между родственниками лиц, страдавших амавротической идиотией (рецессивная патология – нарушение химического состава нейронов мозга, приводящего к слепоте, умственной дегенерации и смерти в раннем возрасте), повышают шанс появления заболевания у детей. В Европе в 15% на 130 случаев заболевания амавротической идиотией родителями были двоюродные братья и сестры, а в 16% случаев у родителей была меньшая степень родства. Иногда при разрушении барьеров изоляции, существующих между эндогамными (изолированными) общинами, в которых наблюдались различные патологии, прослеживается временный евгенический эффект. В Дании статистика по диабету показывает, что лиц,

страдающих диабетом, к 1946 г. стало в три раза больше, чем в 1927 г. (раньше необходимое лечение отсутствовало и больные умирали молодыми и бездетными). Многих волнует вопрос, не приведет ли такая ситуация к генетическому вырождению человечества, так как аналогичная ситуация наблюдается практически по всем болезням? Человечество увеличивает свой генетический груз, накопление дефектов людей приводит их к невозможности вести полноценную жизнь. Обостряется этот вопрос и в связи с демографическими проблемами. В 1955 г. Дэвис заявил: «Поскольку достигнут контроль над разведением животных, следующий логический шаг – подобный контроль над человеком». Такие заявления антигуманны и ведут к фашизму.

Ледерберг предложил новый термин **«евфеника»**, целью которой является получение желательного фенотипа путем воздействия на контролируемые генами процессы. Здесь перспективны два направления: регуляция размеров мозга и способностей, другое – преодоление иммунологических барьеров при восстановительной хирургии (трансплантация). Современное медико-генетическое консультирование является частным случаем евгенического направления.

Проблема бесплодия в супружеских парах в настоящее время актуальна. Около 20% молодых супружеских пар не имеют детей. Большинство случаев бесплодия связано с заболеваниями или дефектами органов размножения обоих супругов. В 1950 г. в нашей стране был создан первый институт, где использовали искусственное оплодотворение женщин, мужья которых не продуцировали жизнеспособную сперму. Впервые в 1974 г. итальянским ученым удалось оплодотворить женщину «в пробирке» и затем имплантировать в матку матери, в последующем родился нормальный ребенок. На сегодняшний день во всех странах мира проводят ежегодно несколько тысяч подобных операций. Центры репродукции человека существуют практически во всех областных городах России и Беларуси.

Программа развития организма, как уже отмечалось, заложена в его генотипе. В процессе развития она реализуется в фенотипе (совокупность физических признаков и особенностей состояния психики). Фенотип потенциально изменчив и зависит от условий среды. Особенно большое влияние среда оказывает на формирование высших психических функций человека: его интеллекта, познавательных способностей, черт личности и др.

Психические особенности человека долгое время рассматривали как чисто биологические черты. Например, в 50-х годах З. Фрейд писал, что человек «соткан» из страстей и подсознательных инстинктов, т.е. имеет преимущественно биологическую сущность. Исходя из таких биологических воззрений на человека, некоторые исследователи допускают, что его интеллектуальные способности на 80 % обусловлены наследственностью и лишь на 20 % определяются влиянием окружающей

среды. С этих же позиций в ряде случаев объясняются и различия социальных слоев и классов в обществе, а также расовые различия, что в некоторой степени подтверждается фактом конкордантности однояйцевых близнецов по успеваемости в школе и по результатам тестов на интеллектуальность. Но при этом не учитываются особенности проявления у них черт характера и их взаимоотношений в коллективе.

Однако, как указывает Х. фон Бракен (1969), «ни в коем случае нельзя с помощью тестов выявить весь интеллектуальный потенциал человека. Тест на определение умственных способностей представляет собой кратковременную проверку, при которой значительную роль играет скорость. Тот, кто работает медленно и основательно или, возможно, более продуктивно в какой-то области, в то время как повседневные вещи его интересуют меньше, часто терпит поражение при такого рода тестовых определениях умственных способностей. Следовательно, если проблематично само суждение о качестве интеллектуального багажа человека на основании тестов, то не сомнительны ли тем более выводы о генетическом наследовании? Совокупность интеллектуальных функций представляет нечто большее, чем то, что можно уловить с помощью этих тестов».

До настоящего времени нет данных о том, что существуют специальные гены, отвечающие за высокие умственные способности ребенка. Человеческая психика является в основном продуктом среды и в значительно меньшей степени – наследственности. Лишь в первые годы жизни умственные различия детей определяются наследственностью. В дальнейшем большое значение приобретает среда, социальное окружение. Даже в случаях с глубокими наследственными поражениями психики всегда возможна некоторая социальная коррекция дефекта методами обучения и воспитания.

Следует отметить, что на первых этапах эволюции человека биологические факторы, несомненно, сыграли роль в формировании его как биологического вида. Но в отличие от животных человек биосоциален. Он, социально приспосабливаясь, использует и преобразует природные факторы, а они в свою очередь уже не могут преобразовать биологическую сущность человека. Искусственно созданная таким образом среда обитания ограждает человека от влияния факторов внешней среды.

Биологическая программа развития человека всегда реализуется в конкретных условиях. Они могут способствовать его физическому и психическому развитию или же, напротив, вызывать в нем глубокие изменения. Так, у детей с нарушениями анализаторов зрения и слуха происходит задержка умственного развития, что может обусловить глубокое изменение психики, если вовремя не будут приняты меры по коррекции этих дефектов.

На формирование психики у детей оказывают влияние две группы факторов: генетические (программа развития) и окружающей среды

(климатические, бытовые, национальные и семейные традиции, процессы обучения и воспитания и т.д.). Действительно, ребенок сразу после рождения, с одной стороны, уже способен реагировать на окружающую среду, но с другой – не умеет говорить, не обладает запасом знаний, навыков. Дети, в силу каких-то причин оказавшиеся в раннем возрасте изолированными от человеческого общения и лишенные нормальных социальных условий, становятся настолько психически ущербными, что иногда этот дефект уже невозможно устранить. Речь идет о детях, выросших, подобно Маугли, в среде животных, и в какой-то степени о детях, воспитанных в Домах ребенка, где по вполне объяснимым причинам они не могли получить в достаточной степени необходимого для их развития общения со взрослыми. Следовательно, ни физические, ни тем более психические признаки не зависят непосредственно от генов. Даже люди с одинаковыми генотипами (ОБ, например) могут значительно отличаться друг от друга, если они воспитывались в разных условиях.

Большинство признаков у человека формируется в результате сложного взаимодействия нескольких генов. Так, рост человека контролируется суммой полигенов и является наследственным признаком. Фридрих Вильгельм Прусский, зная это, даже пытался создать расу высоких гренадеров. Екатерина Медичи, как указывает Р. Гэтс (1926), хотела создать расу карликов и с этой целью устраивала между ними браки. Однако желаемых результатов они не достигли по той причине, что не знали, а потому и не учитывали особенности наследования количественных признаков.

Иногда мутации разных генов вызывают развитие фенотипически сходных признаков. К примеру, Штерн описывает генетически разные виды слепоты, развитие которых обуславливается действием различных генов на сетчатку (пигментный ретинит с прогрессивным перерождением сетчатки, сопровождающийся отложением в клетках пигмента), на хрусталик (катаракта) и на глазное яблоко (аномалия).

Наблюдения по родословным показали, что у человека некоторые признаки могут наследоваться сцепленно. Так, антигены групп крови системы АВО наследуются совместно с такими признаками, как рыжие волосы и определенный дерматологический рисунок на ладонях; волнистые волосы нередко сочетаются с катарактой, а у людей с рыжими волосами часто проявляется наследственный признак экзостоз (множественные костные мозоли).

Помимо описанных типов аутосомного наследования, у человека различают наследование, сцепленное с полом, при котором гены, контролируемые те или иные признаки, локализируются в половых хромосомах.

Генов, локализуемых в У-хромосоме, известно немного. Признаки, контролируемые этими генами, наследуются только по мужской

линии (от отца к сыну), у женщин не проявляются, и они не бывают их носителями (голандрическое наследование). Штерн описывает случай голандрического наследования у человека-дикобраза Эдварда Ламберта, который родился в 1716 г. нормальным ребенком от здоровых родителей. В возрасте 7–8 недель кожа у него пожелтела, затем почернела, стала утолщаться и все тело, за исключением ладоней, подошв, головы и лица, покрылось грубыми щетинистыми чешуями высотой до 2,5 см. Такой же дефект кожи имели все шесть сыновей Эдварда. Он проявлялся на протяжении четырех поколений у мужчин. Голандрическое наследование установлено также в одной американской семье, где только у мужчин была синдактилия (сращение второго и третьего пальцев на ногах). В 1964 г. была описана большая семья, в пяти поколениях которой, насчитывающих 51 мужчину и 56 женщин, лишь у мужчин наблюдался рост волос по наружному краю ушной раковины.

Характер наследования генов, локализующихся в У-хромосоме, зависит от того, доминантны они или рецессивны. Доминантные признаки от отца передаются только дочерям, а матери могут передать их и дочерям и сыновьям. Рецессивные признаки обычно проявляются только у лиц мужского пола. Женщины же могут быть гетерозиготными носителями генов, определяющих эти признаки. Последние проявляются у них лишь в том случае, если гены находятся в гомозиготном состоянии, что возможно либо при высокой их концентрации в популяции, либо при родственных браках. В противном случае частота встречаемости рецессивных сцепленных с полом заболеваний у женщин очень низкая.

Как уже отмечалось, фенотипические различия людей могут носить наследственный характер (обусловлены генотипом) или ненаследственный (обусловлены факторами внешней среды). Например, смуглость кожи может быть генетической (признак расы) или негенетической (загар) природы. Нередко изменения ненаследственной природы фенотипически очень похожи на изменения, обусловленные генотипом. Они как бы копируют мутации и потому называются фенокопиями (например, заячья губа, спинномозговая грыжа, микроцефалия и др.). Фенокопии обычно являются результатом влияния на внутриутробное развитие ребенка таких неблагоприятных факторов, как химические препараты, в том числе лекарственные вещества, наркотики, алкоголь; ионизирующие излучения; вирусные и паразитарные инфекции матери и плода и др. К примеру, известен случай, когда у мальчика микроцефалия (недоразвитие мозгового черепа и умственная отсталость) развилась вследствие токсического воздействия в период его внутриутробного развития противосифилитических препаратов, которые мать принимала во время беременности. По фенотипу эта патология являлась копией рецессивной аутосомной мутации. Примером фенокопии является также кретинизм, обусловленный недостатком йода в организме ребенка, приводящим к

снижению функции щитовидной железы. Эта форма кретинизма копирует наследственное заболевание, при котором развивается сходный фенотип. Однако во втором случае кретинизм генетически обусловлен отсутствием в организме больных способности усваивать йод.

В XX в., когда усилилась миграция людей и уменьшилось влияние изолирующих факторов на человеческие популяции, человечество столкнулось с явлением акселерации. Дети стали быстрее расти и развиваться, средний рост их увеличился, возросла продолжительность жизни людей при сохранении их репродуктивной функции до глубокой старости. Возможно, акселерация по сути есть не что иное, как проявление у человека гетерозиса – гибридной силы. Однако внимание исследователей чаще привлекают не нормальные признаки человека, а их наследственно обусловленные патологические изменения. Именно они и становятся предметом изучения медицинской генетики. Главной ее задачей является определение характера, особенностей развития, профилактики и лечение того или иного наследственного заболевания, его связи с мутантным геном и роли внешней среды в формировании фенотипического выражения заболевания.

Вирус болезни Борна обнаружили недавно. Особый интерес к нему возник, когда оказалось, что этим вирусом инфицированы многие люди с психическими расстройствами. Вирус находится в сыворотке крови в разных отделах мозга, связанных с поведением, памятью, эмоциями. В естественных условиях вирус проникает в организм через нервные окончания в носовой полости и распространяется по нейронам. Ученые заражали этим вирусом крыс, они жили долго и вирус размножался у них в мозгу. Крысы демонстрировали все симптомы слабоумия; забывали где кормушка, были не способны к обучению и т.д. Макаки-резус болели по-другому. У них были слуховые и зрительные галлюцинации, расстройства поведения. Все это напоминало симптомы шизофрении. Американские ученые настолько увлечены идеей вирусного заражения шизофренией, что лечат больных противовирусными препаратами и получают неплохие результаты. Если будущая мама в первой половине беременности переболела гриппом, это повышает риск заболевания шизофренией у младенца. Геном человека нашпигован последовательностями ретровирусов. Случайным образом перемещаясь по геному, они вмешиваются в регулярную работу генов, что может привести к психическим заболеваниям. Ретровирусы ответственны за случаи, когда один из однояйцевых близнецов болеет шизофренией, а второй – нет. Однако от ретровирусов не возможно уберечься, они персональная бомба каждого человека.

Старение и смерть

Старение – общебиологическая закономерность «увядания» организма, свойственная всем живым существам. **Старость** – это

заключительный естественный этап онтогенеза, заканчивающийся смертью.

10. 1. Геронтология – наука о старости; она изучает основные закономерности старения, проявляющиеся на всех уровнях организации – от молекулярного до организменного. **Гериатрия** изучает особенности развития, течения, лечения и предупреждения заболеваний у людей старческого возраста. Задача геронтологии состоит не только в том, чтобы продлить жизнь человека, но и дать возможность людям старших возрастных групп активно участвовать в трудовой и общественной деятельности.

В процессе старения закономерно проявляются возрастные изменения, которые начинаются задолго до старости и постепенно приводят к ограничению функциональных приспособительных возможностей организма.

Старческие изменения, прежде всего, обнаруживаются во внешних признаках: изменяется осанка и форма тела, появляется седина, теряется эластичность кожи (образуются морщины), ослабляются зрение и слух, ухудшается память.

На органном уровне у пожилых людей уменьшается жизненная емкость легких, повышается артериальное давление, развивается атеросклероз. Наблюдаются инволюция половых желез, снижение продукции половых гормонов и гормонов щитовидной железы, снижается основной обмен, ухудшается работа органов пищеварения.

В клетках уменьшается количество воды, активный транспорт ионов, активность окислительного фосфорилирования и ферментных систем репликации ДНК, синтеза и-РНК, репарации ДНК, вследствие чего накапливаются генные и хромосомные мутации.

Геронтология располагает сейчас огромным количеством фактов об изменении различных структур и функций организма в процессе старения. Геронтологами выдвинуто свыше трехсот **гипотез старения**. Некоторые из них имеют чисто исторический интерес.

Энергетическая (М. Рубнер, 1908): каждый вид имеет определенный энергетический фонд, растратив который, организм стареет и погибает.

Гормональная (Ш. Броун-Секар, 1889, С. Воронов, 1924): причина старения – снижение продукции половых гормонов.

Интоксикационная (И.И. Мечников, 1903): причина старения – самоотравление в результате накопления продуктов азотистого обмена и под влиянием продуктов гниения в толстом кишечнике.

Перенапряжение центральной нервной системы (И.П. Павлов, 1912, Г.Селье, 1938): нервные потрясения и перенапряжения вызывают преждевременное старение.

Адаптационно-регуляторная (В.В. Фролькис, 1977) теория говорит о нарушении процессов адаптации и регуляции.

В.М. Дильман (1958) причиной старения считает **возрастные изменения активности гипоталамических ядер.**

Большинство современных гипотез старения предполагают, что оно является следствием первично возникающих изменений в генетическом аппарате клеток.

Согласно **генетическим гипотезам** в основе старения лежит накопление «ошибок» и повреждений в генетическом аппарате, случайно (стохастически) возникающих в процессе жизнедеятельности организма. Эти повреждения могут происходить на разных уровнях структурной организации.

Л. Сциллард (1959) и Н.П. Бочков (1978) показали, что с возрастом наблюдается значительное увеличение числа хромосомных aberrаций в соматических клетках.

Многими исследователями установлено, что в стареющих клетках увеличивается содержание гистонов, и они более прочно связываются с ДНК, уменьшается скорость синтеза ДНК, накапливаются точковые мутации вследствие нарушения процессов репарации молекул ДНК.

Программные гипотезы старения основываются на допущении, что в организме функционируют своеобразные «часы», которые «запускают» механизмы возрастных изменений.

Имеется предположение, что в организме генетически запрограммировано число митозов клеток, например, фибробласты эмбрионов человека дают около 50 генераций.

Установлено, что теломеры стабилизируют концы хромосом и предохраняют их от слипания и разрушения. При репликации молекул ДНК (в синтетический период интерфазы) на одном из концов хромосомы теряется несколько нуклеотидов. С каждым митозом длина теломеров уменьшается. Когда длина теломеров достигнет критической величины, клетки теряют способность делиться.

В середине 80-х годов XX века был выделен фермент теломераза, позволяющий сохранять длину теломеры за счет присоединения нуклеотидов. Клетки человека имеют гены теломераз, но в основном они не активны. В 1993 году Харли и Грейдер установили, что в опухолевых клетках теломеразные гены активны. Этот факт открывает перспективы лечения опухолей путем подавления активности теломеразных генов и предупреждения старения клеток путем их активации.

Ген **p53** известен тем, что в нем наиболее часто обнаруживают мутации при различных видах рака животных и человека. Ему приписывают важную защитную роль при повреждениях ДНК или других внутриклеточных поломках. Он активируется и может привести дефектную клетку на путь самоликвидации (апоптоз), или препятствовать делению такой клетки. (Новости науки, №7, 2000). По мнению ученых, мутации в p53 приводят к тому, что ген перестает выполнять свои функции

и может возникнуть рак. Мыши, у которых этот ген отсутствует развиваются нормально, но в молодом возрасте подвержены злокачественным опухолям. Повышенная активность гена p53 вызывает у мышей преждевременное одряхление. Одна из теорий старения связывает этот процесс с укорочением теломер, которые ограничивают число возможных делений клеток. Другие возможные причины старения – накопление повреждений в клетках.

Новое открытие позволяет высказать гипотезу – возрастные изменения не следствие самих повреждений, а побочный результат действия механизмов, предохраняющий организм от опухолей, которые эти повреждения вызывают. Старость есть плата за продолжение жизни. В эволюционном плане закономерность понятна. Нужно спасти молодой, способный дать потомство организм даже за счет его последующего старения. Это необходимо учитывать при разработке методов омоложения и лечения онкобольных.

Единой теории старения нет.

Механизмы старения – это результат сложных взаимодействий генетических, регуляторных и трофических изменений. Для продления активной жизни человеку необходимо вести здоровый образ жизни, трудиться, заниматься физическими упражнениями, рационально питаться.

Наука, изучающая здоровый образ жизни, называется **валеология**. Важную роль играет нормальный психологический климат в трудовом коллективе и в семье. Жизнь любого организма заканчивается **смертью**. У высших организмов смерть – событие не одномоментное. В этом процессе различают два этапа – **клиническую и биологическую смерть**.

Признаками клинической смерти служит прекращение важнейших жизненных функций: потеря сознания, прекращение дыхания и сердцебиения. Некоторое время после клинической смерти еще сохраняется упорядоченный метаболизм клеток и органов и возможно возвращение человека к жизни. Постепенно наступает биологическая смерть, связанная с прекращением процессов самообновления в клетках и тканях, нарушениями упорядоченности химических реакций, приводящими к аутолизу и процессам разложения в организме. Наиболее чувствительны к недостатку кислорода клетки коры головного мозга, некротические изменения в которых начинаются уже через 5-6 минут после прекращения поступления кислорода.

В эти 5-6 минут, когда признаки жизни не наблюдаются, но ткани еще живы, возможно возвращение организма к жизни (реанимация). Вернуть к жизни из состояния клинической смерти можно лишь в тех случаях, когда не повреждены важные органы. Реанимация широко применяется в различных областях медицины.

Репозиторий ВГУ

КРАТКИЙ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

А

Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) – нуклеотид, содержащий аденин, рибозу и три остатка фосфорной кислоты; универсальный аккумулятор химической энергии в живых клетках.

Акселерация – ускоренное физическое и физиологическое развитие детей и подростков.

Алкаптонурия – генное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное нарушением синтеза фермента оксидазы, катализирующего превращение гомогентизиновой кислоты в малеилацетоуксусную.

Аллель – возникшие в результате мутации различные состояния одного генного локуса; аллельные гены располагаются в одинаковых локусах гомологичных хромосом и определяют альтернативные (взаимоисключающие) признаки.

Аллели множественные – более двух состояний аллельных генов, возникших в результате мутаций одного генного локуса.

Альбинизм – генное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное нарушением синтеза фермента тирозиназы, катализирующего превращение тирозина в меланин.

Амниоцентез – метод пренатальной диагностики, заключающийся во взятии небольшого количества амниотической жидкости и взвешенных клеток плода для последующих генетических исследований.

Амплификация генов – резкое увеличение числа генов, кодирующих рибосомальную РНК в клетках с активным синтезом белка (ооциты земноводных и насекомых); увеличение копий генов идет методом обратной транскрипции.

Анемия серповидноклеточная – генное заболевание, обусловленное заменой в одной из р-цепей гемоглобина аминокислоты глутамина на валин.

Анеуплоидия (гетероплоидия) – геномная мутация; изменение набора хромосом, не кратное гаплоидному, вследствие утраты или добавления одной или нескольких хромосом.

Антикодон (антитриплет) – триплет тРНК, комплементарный кодону иРНК; их взаимодействие определяет место аминокислоты в полипептидной цепи.

Антимутагены – факторы, снижающие частоту спонтанных и индуцированных мутаций.

Арахнодактилия – генное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, одним из признаков которого являются «паучьи» пальцы.

Аутбридинг – скрещивание неродственных особей; поддерживает высокий уровень гетерозиготности.

Аутосомы – хромосомы, одинаковые у мужской и женской особи (у человека 22 пары).

Ахондроплазия – генное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное нарушениями активности ферментов 5-нуклеотидазы и глюкозо-6-фосфатазы, что приводит к нарушению роста хрящевой ткани в эпифизах трубчатых костей.

Б

Бивалент – две конъюгирующие гомологичные хромосомы; число бивалентов равно гаплоидному набору хромосом; каждый из бивалентов содержит 4 хроматиды, поэтому биваленты хромосом называют тетрадами хроматид.

Болезнь Вильсона–Коновалова – генное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное нарушением синтеза белка церулоплазмينا, обеспечивающего транспорт меди в организме.

Болезни хромосомные – комплексы множественных врожденных пороков развития, вызываемых числовыми или несбалансированными структурными изменениями хромосом, видимыми в световой микроскоп.

Брак инцестный – брак между родственниками первой степени родства (родные брат и сестра, мать и сын, отец и дочь); законодательством большинства стран и религий запрещен.

В

Валеология – наука о здоровье.

Веретено деления (ахроматиновое) – система микротрубочек, обеспечивающая расхождение хромосом в анафазе митоза и мейоза; формируется в профазе и разрушается в телофазе.

Вид биологический – совокупность особей, занимающих определенный ареал, имеющих генетическое, морфологическое, физиологическое и поведенческое сходство, свободно скрещивающихся между собой и дающих плодовитое потомство.

Волны популяционные – один из элементарных эволюционных факторов; периодические колебания численности природных популяций в зависимости от колебаний факторов внешней среды.

Время действия гена – период функционирования гена.

Г

Габитус человека – внешний вид человека в определенный промежуток времени, зависящий от состояния его здоровья.

Галактоземия – генное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное нарушением синтеза фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, катализирующего превращение галакто-30-1-фосфата в уридиндифосфогалактозу.

Гаметогенез – процесс образования и созревания половых клеток.

Гаметы кроссоверные – гаметы, образующиеся в результате кроссинговера.

Гаметы некроссоверные – гаметы, образующиеся без кроссинговера.

Гаплоидия – геномная мутация, при которой соматические клетки содержат одинарный (1п) набор хромосом.

Гемизиготность – явление фенотипического проявления рецессивного гена у мужчин, находящегося в единственном числе в негомологичных участках X- или Y-хромосом.

Гемоглобинопатии – группа генных заболеваний, обусловленных нарушениями структуры молекулы гемоглобина.

Гемофилия (А и В) – генные заболевания с рецессивным типом наследования, сцепленным с X-хромосомой, обусловленные соответственно дефектами Y III и IX факторов свертывания крови.

Ген – участок молекулы ДНК, детерминирующий синтез определенного полипептида или нуклеиновой кислоты.

Ген доминантный – ген, преобладающий в паре аллелей; фенотипически проявляется в гомо- и гетерозиготном состоянии.

Ген рецессивный – ген, подавляемый своей аллелью; фенотипически проявляется только в гомозиготном состоянии.

Генетика – наука о закономерностях наследственности и изменчивости.

Генная инженерия – раздел молекулярной биологии и генетики, предметом которой является создание организмов и структур с определенной генетической программой.

Генокопии – сходные изменения фенотипа, обусловленные мутациями разных неаллельных генов.

Д

Дальтонизм – генное заболевание с рецессивным типом наследования, сцепленным с X-хромосомой, проявляющееся нарушением цветового восприятия.

Деления – абберрация, связанная с потерей участка хромосомы.

Демы – субпопуляции людей численностью от 1500 до 4000.

Диакинез – заключительная стадия профазы мейоза I:

оканчивается спирализация хромосом, биваленты обособляются и размещаются по периферии ядра.

Диплоид – организм, содержащий двойной (2п) набор хромосом в соматических клетках.

Диплотена – четвертая стадия профазы мейоза I: между конъюгирующими гомологичными хромосомами появляются силы отталкивания, хроматиды расходятся, оставаясь соединенными лишь в некоторых точках – хиазмах.

Дискордантность – степень различия близнецов по изучаемому признаку.

Дифференцировка – образование из массы однородных клеток специализированных клеток и тканей в результате реализации генетической информации.

ДНК-полимераза – фермент, осуществляющий репликацию ДНК; разделяет двойную спираль ДНК на две полинуклеотидные цепи.

Доминирование полное – внутриаллельное взаимодействие, при котором доминантный ген полностью подавляет действие рецессивного гена.

Доминирование неполное – внутриаллельное взаимодействие, при котором доминантный ген не полностью подавляет действие рецессивного гена (промежуточное наследование).

Дрейф генов – случайные колебания частот генов в малых популяциях (генетико-автоматические процессы).

Дупликация – абберрация в виде удвоения какого-либо участка хромосомы.

3

Закон «чистоты» гамет: у гибридного организма гены не гибридные и находятся в чистом аллельном состоянии; в процессе мейоза из каждой пары в гамету попадает один ген.

Зиготена – вторая стадия профазы мейоза I: гомологичные хромосомы сближаются и начинают конъюгировать, образуя к концу стадии биваленты (тетрады хроматид).

И

Идиограмма – систематизированный кариотип, расположение хромосом по мере убывания их величины.

Изменчивость – свойство живых систем приобретать новые признаки, отличающие их от родительских форм.

Изменчивость комбинативная – изменчивость, обусловленная перекombинацией генов родителей у потомков.

Изменчивость модификационная – изменчивость фенотипа без изменения генотипа.

Изоляты (человека) – субпопуляции с численностью до 1,5 тыс. человек.

Изоляция – ограничение или исключение свободного скрещивания (панмиксии) между особями популяции или вида.

Инбридинг – близкородственное скрещивание организмов, вследствие чего увеличивается вероятность проявления рецессивных признаков.

Инверсия – абберрация, при которой происходит отрыв участка хромосомы, поворот его на 180° и присоединение на прежнее место.

Индекс центромерный – отношение (%) короткого плеча хромосомы ко всей ее длине.

Индуктор – вещество, связывающее белок-репрессор и включающее в работу оперон или транскриптон.

Индукция эмбриональная – влияние одной группы клеток эмбриона на дифференцировку расположенных рядом клеток другой группы.

Инициация – начальный этап трансляции, при котором происходит связывание рибосомы с и-РНК и поступление первой т-РНК с аминокислотой в аминоацильный центр рибосомы.

Интеркинез – короткий промежуток между делениями мейоза, во время которого не происходит удвоения генетического материала.

Интроны – неинформативные участки структурных генов эукариот, расположенные между экзонами.

Интерфаза – период между двумя митотическими делениями клетки.

К

Кариотип – совокупность хромосом соматической клетки (2п), характеризующая организм данного вида.

Кариолимфа – ядерный сок, заполняющий пространство между структурами ядра, содержащий белки, нуклеотиды, АТФ, ДНК и различные виды РНК.

Карта хромосомы генетическая – графическое изображение хромосомы в виде прямой, на которой обозначен порядок расположения генов и указано расстояние между ними в морганидах.

Карта хромосомы цитологическая – фотография или рисунок хромосомы, на которой гены отождествлены с определенными структурами.

Классификация хромосом человека Денверская – классификация, учитывающая размеры, форму, положение центромеры, наличие вторичных перетяжек и спутников у хромосом.

Классификация хромосом человека Парижская – классификация, основанная на дифференциальной окраске хромосом.

Клон клеток – чистая линия клеток, полученная в лабораторных условиях в результате митотического деления одной исходной клетки.

Код генетический – система записи генетической информации в молекуле ДНК (РНК) в виде определенной последовательности нуклеотидов.

Кодоминирование – внутриаллельное взаимодействие генов, при котором у гетерозиготного организма фенотипически проявляются обе аллели (аллельные гены равнозначны).

Кодон (триплет) – наименьшая функциональная единица гена, состоящая из трех рядом расположенных нуклеотидов, кодирующая присоединение одной аминокислоты.

Колинеарность – соответствие нуклеотидов в молекуле ДНК порядку аминокислот в молекуле полипептида.

Комплементарность – межallelное взаимодействие, при котором одновременное присутствие в генотипе двух доминантных (рецессивных) генов разных аллельных пар приводит к появлению нового признака.

Конкордантность – степень сходства близнецов по изучаемому признаку.

Конституция (человека) – стойкие, генетически обусловленные особенности морфологии, физиологии и поведения человека.

Контротбор – отбор признаков организма, неблагоприятных в обычных условиях среды.

Конъюгация хромосом – соединение хроматид гомологичных хромосом по всей длине в профазе мейоза I.

Корепрессор – вещество, поступление которого в клетку выключает соответствующий оперон или транскриптон.

Кроссинговер – перекрест и обмен участками хроматид в пахитене профазы мейоза I.

Л

Лептотена – первая стадия профазы мейоза I: начинается спирализация и сближение гомологичных хромосом, представленных тонкими нитями с утолщениями – хромомерами.

Лигаза – фермент, «сшивающий» фрагменты молекул нуклеиновых кислот.

Линия чистая – группа особей, гомозиготных по данному признаку.

Локус – место расположения гена в хромосоме.

М

Мейоз – способ деления соматических клеток половых желез, в результате которого из диплоидной материнской клетки образуются четыре гаплоидные дочерние клетки.

Миграция – один из элементарных эволюционных факторов: включение в популяцию новых генотипов из другой популяции, приводящее к изменению ее генетической структуры.

Миодистрофия Дюшенна – генное заболевание с рецессивным типом наследования, сцепленным с X-хромосомой; обусловлено повышенной активностью в плазме крови фермента креатинкиназы.

Митоз – способ деления соматических клеток, при котором из одной диплоидной материнской клетки образуются две диплоидные дочерние клетки.

Моносомия – разновидность анеуплоидии, отсутствие в кариотипе одной из пары гомологичных хромосом.

Муковисцидоз – генное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся множественным поражением желез

внешней секреции, в результате чего выделяются секреты повышенной вязкости.

Мукополисахаридозы – группа генных заболеваний преимущественно с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленных недостаточностью ферментов катаболизма гликозаминогликанов.

Мутагенез – процесс возникновения мутаций.

Мутагены (мутагенные факторы) – факторы, способные вызывать мутации.

Мутации генеративные – мутации, происходящие в половых клетках. Мутации генные (транснации) – мутации, обусловленные изменениями структуры гена (молекулы ДНК).

Мутации геномные – мутации, обусловленные изменением числа хромосом в кариотипе.

Мутации индуцированные – мутации, вызванные направленным действием мутагенных факторов.

Мутации летальные – мутации, несовместимые с жизнью.

Мутации полулетальные – мутации, снижающие жизнеспособность особи.

Мутации соматические – мутации, происходящие в соматических клетках.

Мутации спонтанные – мутации, происходящие под действием естественных мутагенных факторов среды без вмешательства человека.

Мутации хромосомные (абберации) – структурные перестройки хромосом под воздействием мутагенов.

Мутация – скачкообразное изменение генетического материала.

Мутон – единица мутации; минимальная его величина – 1 пара нуклеотидов.

Н

Наследование – процесс передачи генетической информации.

Наследственная предрасположенность к заболеваниям – генетически обусловленные особенности конституции, которые в сочетании с определенными факторами среды могут привести к развитию заболевания; наследование, как правило, полигенное.

Наследственность – способность живых систем передавать из поколения в поколение особенности морфологии, физиологии и индивидуального развития в определенных условиях среды.

Наследственность цитоплазматическая – наследственность, обусловленная плазмогенами.

Наследуемость – степень соотношения наследственности и изменчивости.

Неаллельные гены – гены, детерминирующие развитие разных признаков; располагаются в различных локусах гомологичных хромосом или в разных хромосомах.

Норма реакции – определяемые генотипом границы модификационной изменчивости.

Нуклеосома – цилиндрическое тельце из 8 молекул белков-гистонов, вокруг которого двойная спираль ДНК образует около двух витков.

Нуклеоид – генетический аппарат прокариот.

О

Овогенез (оогенез) – процесс образования и созревания яйцеклеток.

Онкогены – гены, кодирующие белки, способные вызывать злокачественное перерождение клетки.

Онтогенез – индивидуальное развитие организма от оплодотворения яйцеклетки и до смерти.

Оперон – единица считывания генетической информации у прокариот.

Отбор естественный – результат борьбы за существование, сохраняющий в популяции наиболее приспособленные особи.

П

Панмиксия – отсутствие ограничений для скрещивания данной особи с другими особями популяции (свободный выбор партнера).

Пахитена – третья стадия профазы мейоза I, в которой происходят образование бивалентов, хиазм и кроссинговер.

Пенетрантность – частота фенотипического проявления гена; процентное отношение числа особей, имеющих данный признак, к числу особей, имеющих данный ген.

Периоды критические – периоды наибольшей чувствительности организма к воздействию неблагоприятных факторов среды.

Плазмиды – автономные генетические элементы, расположенные в цитоплазме бактериальных клеток.

Плейотропия – способность гена детерминировать проявление нескольких признаков.

Пол – совокупность морфологических, физиологических, биохимических, поведенческих и других признаков организма, обеспечивающих репродукцию.

Пол гетерогаметный – пол, имеющий разные половые хромосомы и дающий два типа гамет.

Пол гомогаметный – пол, имеющий одинаковые половые хромосомы и дающий один тип гамет.

Поле действия гена – область проявления действия данного гена.

Полимерия (полигенное наследование) – межallelное взаимодействие, при котором гены разных аллельных пар отвечают за степень проявления одного признака.

Полипloidия – геномная мутация, при которой происходит кратное гаплоидному увеличение числа хромосом в кариотипе.

Политения – разновидность митоза: увеличение числа хроматид в интерфазе без их расхождения, что приводит к образованию политенных (гигантских) хромосом.

Популяция – совокупность особей одного вида, длительно населяющих данную территорию, имеющих сходный генофонд вследствие свободного скрещивания.

Пороговый эффект – минимальное количество полимерных генов, при котором проявляется признак.

Пренатальная (дородовая) диагностика – комплекс методов для выявления возможной патологии плода в разные сроки беременности.

Признаки альтернативные – взаимоисключающие признаки, развитие которых определяется разными аллелями одного гена.

Признаки голландические – признаки, которые детерминируются генами негомолгичного участка Y-хромосомы.

Признаки менделирующие – признаки, детерминируемые аллельными генами; наследование их подчиняется законам Менделя.

Признаки, сцепленные с X-хромосомой (с полом) – признаки, которые детерминируются генами негомолгичного участка X-хромосомы.

Пробанд – человек, с которого начинается генетическое обследование семьи и составление родословной.

Прокариоты – одноклеточные организмы, которые не имеют оформленного ядра.

Промотор – участок ДНК, к которому присоединяется РНК-полимераза и с которого начинается транскрипция.

Процесс половой – любой обмен генетической информацией между особями одного вида.

Процессинг – совокупность реакций, в результате которых из про-иРНК вырезаются неинформативные участки, соответствующие интронам, и остаются информативные участки, соответствующие экзонам.

Р

Реанимация – возвращение организма к жизни из состояния клинической смерти.

Рекон – единица рекомбинации; минимальная его величина – 1 пара нуклеотидов.

Репарация генетического материала – восстановление структуры поврежденной молекулы ДНК с участием различных групп ферментов.

Репликационная вилка – участок начала репликации.

Репликация ДНК – синтез дочерней цепи ДНК на исходной (матричной) ее цепи.

Репликон – единица репликации молекулы ДНК; участок молекулы ДНК от точки начала одной репликации до точки начала другой.

Репрессор – белок, кодируемый геном-регулятором, способный блокировать ген-оператор.

Рестриктазы – ферменты, способные узнавать определенные последовательности нуклеотидов в молекуле нуклеиновой кислоты и разрезать ее в этих участках на отдельные фрагменты.

Родословная – генеалогическая карта, на которой символами обозначены все родственники пробанда и родственные связи между ними.

С

Сверхдоминирование – внутриаллельное взаимодействие генов, при котором доминантный ген в гетерозиготном состоянии проявляет свое действие сильнее, чем в гомозиготном.

Сдвиг рамки считывания – разновидность мутации структурных генов, при которой происходит вставка или выпадение одной или нескольких пар нуклеотидов.

Сибсы – братья и сестры (родные, двоюродные).

Синдром – устойчивое сочетание комплекса патологических признаков.

Синдром Вольфа–Хиршхорна – синдром множественных врожденных пороков развития, обусловленный делецией короткого плеча 4-й хромосомы.

Синдром Дауна – синдром множественных врожденных пороков развития, обусловленный трисомией по 21-й хромосоме.

Синдром Клайнфельтера – хромосомная болезнь, обусловленная наличием в клетках мужского организма дополнительной X-хромосомы.

Синдром кошачьего крика – комплекс множественных врожденных пороков развития, обусловленный частичной делецией короткого плеча 5-й хромосомы.

Синдром Леша–Нихана – генное заболевание с рецессивным типом наследования, сцепленным с X-хромосомой, проявляющееся гиперурикемией.

Синдром Мориса – формирование женского фенотипа при генотипе ХУ в результате нечувствительности рецепторов соматических клеток к мужскому половому гормону.

Синдром Орбели – комплекс множественных врожденных пороков развития, обусловленный частичной делецией длинного плеча 13-й хромосомы.

Синдром Патау – комплекс множественных врожденных пороков развития, обусловленный трисомией по 13-й хромосоме.

Синдром трисомии по короткому плечу 9-й хромосомы – комплекс множественных врожденных пороков развития, обусловленный частичной трисомией по короткому плечу 9-й хромосомы.

Синдром трисомии X – хромосомная болезнь, обусловленная наличием у женского организма дополнительной X-хромосомы.

Синдром хрупкой (ломкой) X-хромосомы – умственная отсталость, сочетающаяся с особенностями развития организма, обусловленная мутацией X^{h} . Тип наследования – X-сцепленный рецессивный.

Синдром Шерешевского–Тернера – хромосомная болезнь, обусловленная отсутствием у женского организма одной X-хромосомы.

Синдром Эдвардса – комплекс множественных врожденных пороков развития, обусловленный трисомией по 18-й хромосоме.

Синкарион – гибридная соматическая клетка, содержащая хромосомы двух родительских клеток.

Скрещивание анализирующее – скрещивание особи, несущей доминантный признак, с рецессивной гомозиготой для выяснения генотипа первой.

Скрещивание возвратное – скрещивание гибрида первого поколения с одной из родительских форм (рецессивной гомозиготой) для выяснения генотипа гибрида.

Скрещивание реципрокное – скрещивание двух родительских особей, при котором сначала гетерозиготной является материнская особь, а рецессивной – отцовская, а затем – наоборот.

Смерть биологическая – необратимое прекращение жизнедеятельности организма.

Смерть клиническая – прекращение важнейших жизненных функций (потеря сознания, остановка сердца, прекращение дыхания).

Спейсеры – небольшие участки ДНК эукариот, отделяющие друг от друга структурные гены.

Сперматогенез – процесс образования и созревания сперматозоидов.

Сплайсинг – совокупность реакций «сшивания» отдельных информативных фрагментов про-иРНК с образованием иРНК.

Спутник – сегмент плеча хромосомы, отделяемый вторичной перетяжкой.

Старость – заключительный этап онтогенеза, заканчивающийся смертью.

Супермутагены – мутагены (чаще химической природы), повышающие частоту мутаций в сотни – десятки тысяч раз.

Супрессор (ингибитор) – ген, подавляющий действие другого неаллельного гена.

Сфинголипидозы – группа генных заболеваний с аутосомным или сцепленным с X-хромосомой рецессивным типом наследования,

обусловленных нарушением синтеза ферментов, катализирующих расщепление сфинголипидов.

Сцепление генов – совместная передача генов одной хромосомы.

Сцепление неполное – явление, при котором происходит кроссинговер и гены, локализованные в одной хромосоме, передаются вместе не всегда.

Сцепление полное – явление, при котором кроссинговер не происходит и гены, локализованные в одной хромосоме, всегда передаются вместе.

Т

Талассемии – группа генных заболеваний, связанных с уменьшенным содержанием глобинов или их отсутствием.

Теломер – концевой участок плеча хромосомы.

Тератология – наука, изучающая врожденные пороки и аномалии развития животных и человека.

Терминация – конец транскрипции и трансляции.

Транзиция – мутация структурных генов, при которой происходит замена одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое пиримидиновое.

Трансверсия – мутация структурных генов, при которой происходит замена пуринового основания на пиримидиновое или пиримидинового на пуриновое.

Трансвестизм – половое извращение, при котором возбуждение и удовлетворение достигаются при переодевании в одежду противоположного пола.

Трансдукция – перенос участка молекулы ДНК от одного штамма бактерий к другому посредством бактериофага.

Транскриптон – единица считывания генетической информации у эукариот.

Транскрипция – переписывание генетической информации с ДНК на и-РНК.

Транскрипция обратная – передача генетической информации от РНК на ДНК с помощью особого фермента ревертазы (обратная транскриптаза).

Транслокация – аберрация, при которой фрагмент хромосомы включается в другой участок той же хромосомы, или в другую гомологичную или негомологичную хромосому.

Трансляция – «перевод» порядка нуклеотидов молекулы и-РНК в определенную последовательность аминокислот полипептида.

Транспозоны («прыгающие» гены) – повторяющиеся последовательности нуклеотидов молекулы ДНК с непостоянной локализацией.

Транссексуализм – стойкое несоответствие полового самосознания человека его истинному генетическому и гонадному полу (ощущение принадлежности к другому полу).

Трансформация – способность разных штаммов бактерий обмениваться участками молекул ДНК, изменяя при этом свои свойства.

Трисомия – разновидность анеуплоидии, при которой к паре гомологичных хромосом добавляется третья.

У

Ультрасонография – исследование плода и его оболочек с помощью ультразвука.

Ф

Фен – морфологический или физиологический признак, формирование которого детерминируется геном и зависит от условий внешней среды.

Фенилкетонурия – генное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное нарушением синтеза фермента фенилаланингидроксилазы, катализирующего превращение фенилаланина в тирозин.

Фенокопии – изменения фенотипа под влиянием факторов среды, копирующие признаки другого генотипа.

Фенотип – совокупность признаков и свойств организма, развивающихся при взаимодействии генотипа с факторами среды.

Ферментопатии – болезни обмена веществ, вызванные нарушением активности ферментов вследствие генных мутаций.

Фетоскопия – внутриутробный осмотр плода фиброоптическим эндоскопом.

Физикальные детерминанты пола – морфофизиологические детерминанты, определяющие пол у человека и животных.

Х

Хиазма – перекрест хроматид бивалентов во время конъюгации в профазе мейоза I.

Хорионбиопсия – взятие эпителия ворсинок хориона для цитогенетических и биохимических исследований.

Хроматин – дезоксинуклеопротеин, комплекс ДНК и гистоновых белков.

Хромосомы гомологичные – одинаковые по форме, величине и генетической структуре хромосомы, в одинаковых локусах которых располагаются аллельные гены.

Ц

Центромера – первичная перетяжка хромосомы.

Цикл клеточный – период жизнедеятельности клетки от момента ее появления до гибели или образования дочерних клеток.

Цикл митотический – период жизнедеятельности клетки от момента ее образования до деления на дочерние клетки.

Цистрон – единица функции гена; цистрон примерно равен гену.

Э

Экзоны – информативные участки структурных генов эукариот.

Экспресс-методы (скрининг-методы) – быстрые, предварительные методы диагностики наследственной патологии человека.

Экспрессивность – степень фенотипического проявления гена.

Элонгация – период процесса трансляции от образования первой пептидной связи до образования последней.

Эндомитоз – разновидность митоза; удвоение хромосом без деления ядра, что приводит к образованию полиплоидных клеток.

Эпистаз – межallelное взаимодействие, при котором доминантный (рецессивный) ген одной аллельной пары подавляет действие доминантного (рецессивного) гена другой аллельной пары.

Эукариоты – организмы, клетки которых имеют оформленное ядро.

Эффект родоначальника – явление широкого распространения в изолятах редкого гена, если популяция берет начало от небольшой группы людей.

Я

Ядро – основной структурный компонент эукариотической клетки, в котором хранится генетическая информация о развитии организма.

Ядрышко – составной компонент ядра эукариот, в котором синтезируются субъединицы рибосом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика: В 3 т. М., 1988.
2. Бердышев Г.Д., Криворучко И.Ф. Медицинская генетика. Учеб. пособие для мед. ин-тов. Киев, 1990.
3. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. М., 1989.
4. Гофман-Кадошников П.Б. Задачник по общей и медицинской генетике. М., 1969. – 155 с.
5. Дубинин Н. П. Общая генетика. М., 1986.
6. Захаров А. Ф. и др. Хромосомы человека. Атлас. М., 1982.
7. Заяц Р. Г., Бутвиловский В.Э., Рачковская И.В., Давыдов В.В. Общая и медицинская генетика. Р.-на-Д., 2002. – 315 с.
8. Заяц Р.Г., Рачковская И.В. Основы общей и медицинской генетики. Мн., 1998.
9. Инге-Вечтомов С.Г. Введение в молекулярную генетику. М., 1989.
10. Кагава Ясуо. Биомембраны. М., 1985.
11. Каминская Э.А. Общая генетика. Мн., 1992.
12. Каминская Э. А. Сборник задач по генетике. Мн., 1982. – 104 с.
13. Кочергин Б.Н., Кочергина Н.Л. Задачи по молекулярной биологии и генетике. Мн., 1982. – 80 с.
14. Льюин Б. Гены. М., 1987.
15. Обучающие задачи по генетике человека и генетическим механизмам индивидуального и исторического развития. Киев, 1988. – 96 с.
16. Слюсарев А.А., Жукова С.В. Биология. Киев, 1987.
17. Смирнов В.Г. Цитогенетика. М., 1991.
18. Соколовская Б.Х. Сто задач по генетике и молекулярной биологии. Новосибирск. 1970. – 48 с.
19. Соколовская Б.Х. 120 задач по генетике (с решениями): Для школьников, лицеистов и гимназистов. М., 1992. – 88 с.
20. Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. М., 1991.
21. Фогель Ф., Мотульский А. Генетика человека: в трех томах. М., 1989.
22. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л., 1988.
23. Хелевин Н.В., Лобанов А.М., Колесова О.Ф. Задачник по общей и медицинской генетике. М., 1984. – 159 с.
24. Пехов А.П. Биология и общая генетика: Учебник. М., 1994. – 440 с.
25. Алиханян С.И., Акифьев А.П., Чернин Л.С. Общая генетика: Уч. для биол. спец. ун-ов. М., 1985. – 448 с.
26. Карузина И.П. Учебное пособие по основам генетики. М., 1980. – 224 с.
27. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология: В 3 т. / Под ред. Р.Сопера. М., 1996. – 376 с.
28. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М., 1990. – 256 с.
29. Марри К. Биохимия человека: В 2 т. М., 1993.
30. Фролов А.К., Арцимович Н.Г., Сохин А.А. Иммуноцитогенетика. М., 1993. – 240 с.
31. Харрисон Дж., Уайнер Дж., Тэннер Дж., Барникот Н., Рейнолдс В. Биология человека. М., 1979. – 611 с.

32. Чолаков В. Нобелевские премии: Ученые и открытия. М., 1987. – 368 с.

СОДЕРЖАНИЕ

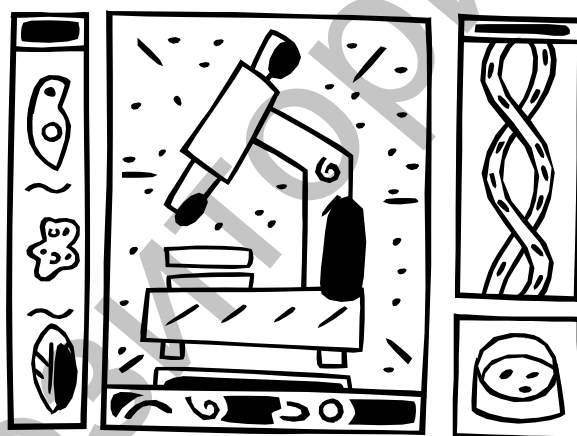
ВВЕДЕНИЕ	3
Лекция № 1. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ	8
Лекция № 2. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ. ТИПЫ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК ...	15
Лекция № 3. РАЗВИТИЕ ЗАРОДЫША ЧЕЛОВЕКА	23
Лекция № 4. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ	35
Лекция № 5. ГЕНЕТИКА ПОЛА	41
Лекция № 6. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И СРЕДА	45
Лекция № 7. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА	57
Лекция № 8. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД	69
Лекция № 9. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	77
Лекция № 10. ЗАДАЧИ И ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-ГЕ- НЕТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ	94
Лекция № 11. ЕВГЕНИКА	100

КРАТКИЙ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ	110
ЛИТЕРАТУРА	124

Репозиторий ВГУ

М.В. Шилина, Е.П. Боброва

Г Е Н Е Т И К А



Витебск 2002