

Министерство образования Республики Беларусь
Учреждение образования «Витебский государственный
университет имени П.М. Машерова»
Кафедра зоологии и ботаники

ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

Курс лекций

*Витебск
ВГУ имени П.М. Машерова
2020*

УДК 575(075.8)
ББК 28.04я73
О-75

Печатается по решению научно-методического совета учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова». Протокол № 1 от 22.10.2020.

Составитель: доцент кафедры зоологии и ботаники ВГУ имени П.М. Машерова, кандидат биологических наук **И.И. Ефременко**

Рецензенты:

заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «ВГМУ»,
кандидат биологических наук, доцент *С.С. Лазуко*;
доцент кафедры экологии и географии ВГУ имени П.М. Машерова,
кандидат биологических наук *И.А. Литвенкова*

Основы генетики : курс лекций / сост. И.И. Ефременко. –
О-75 Витебск : ВГУ имени П.М. Машерова, 2020. – 158 с.

Курс лекций «Основы генетики» входит в блок дисциплин «Медико-биологические основы коррекционной педагогики и специальной психологии» и содержит систематизированную информацию по основным разделам общей генетики. Рассмотрены молекулярные и хромосомные основы наследственности и изменчивости организмов, цитологические основы и закономерности наследования генов и признаков, актуальные вопросы генетики человека. Уделяется внимание проблемам профилактики и ранней диагностики наследственной патологии.

Данное издание полностью соответствует учебной программе для высших учебных заведений и предназначено для студентов очной и заочной форм обучения педагогического факультета по специальности «Олигофренопедагогика».

УДК 575(075.8)
ББК 28.04я73

© ВГУ имени П.М. Машерова, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Тема 1 Цитологические основы наследственности	8
1.1 Основные виды наследственности	8
1.2 Основные носители наследственности	9
1.3 Формы размножения на клеточном уровне	11
1.4 Размножение на организменном уровне	17
Тема 2 Молекулярные основы наследственности	19
2.1 Нуклеиновые кислоты	19
2.2 Генетический код и его свойства	24
2.3 Биологический синтез белка	25
2.4 Свойства и классификация генов	28
Тема 3 Закономерности наследования признаков	30
3.1 Законы Менделя и условия их проявления	30
3.2 Взаимодействие генов	35
3.3 Сцепленное наследование	38
Тема 4 Цитологические и молекулярные основы изменчивости организмов	43
4.1 Ненаследственная изменчивость	43
4.2 Наследственная изменчивость	48
4.3 Мутационная изменчивость	49
4.4 Классификация мутаций	51
4.5 Действие хромосомных мутаций на различные системы организма .	58
4.6 Последствия мутации в половых и соматических клетках	59
4.7 Устойчивость и репарация генетического материала	61
4.8 Антимутагены	62
Тема 5 Генетика пола	64
5.1 Первичные и вторичные половые признаки	64
5.2 Дифференцировка пола в процессе развития	66
5.3 Хромосомные болезни, обусловленные нарушением сочетаний	
половых хромосом	66
5.4 Соотношение полов	68
Тема 6 Основы онтогенетики	69
6.1 Критические периоды эмбриогенеза	71
6.2 Влияние условий жизни матери на развитие эмбриона и плода	71
6.3 Постэмбриональный онтогенез	72
6.4 Рост организмов	74
6.5 Хронологический и биологический возраст	75
Тема 7 Основные методы исследования генетики человека	77
7.1 Клинико-генеалогический метод	78
7.2 Близнецовый метод	82
7.3 Популяционно-статистический метод	86
7.4 Цитогенетический метод	86
7.5 Биохимические методы	87

7.6 Методы рекомбинантной ДНК	88
7.7 Методы генетики соматических клеток	88
7.8 Биологическое моделирование	90
7.9 Математическое моделирование	90
7.10 Экспресс-методы	90
7.11 Иммуногенетика.....	94
Тема 8 Наследственная патология	98
8.1 Особенности клинических проявлений наследственной патологии ..	98
8.2 Классификация наследственной патологии	99
8.3 Генные болезни	99
8.4 Основные показания для лабораторной диагностики генных болезней	119
8.5 Хромосомные болезни	120
8.6 Факторы повышенного риска рождения детей с хромосомными болезнями	127
8.7 Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакто- риальные)	128
8.8 Болезни генетической несовместимости матери и плода	132
8.9 Основные принципы ухода за больными с наследственными забо- леваниями	133
Тема 9 Врожденные пороки развития (ВПР)	134
9.1 Понятие тератологии	134
9.2 Характеристика ВПР	135
9.3 Эндогенные причины ВПР	140
9.4 Экзогенные причины ВПР	141
Тема 10 Профилактика наследственной патологии	143
10.1 Медико-генетическое консультирование	143
10.2 Цели и задачи медико-генетического консультирования	144
10.3 Показания для медико-генетического консультирования	145
10.4 Планирование деторождения	146
10.5 Периконцепционная профилактика при планировании беременно- сти	147
10.6 Клинико-психолого-педагогическая диагностика отклонений в развитии у детей	149
10.7 Методы пренатальной диагностики наследственных болезней	150
Список сокращений	156
Литература	157

ВВЕДЕНИЕ

Генетика (от греч. *genesis* – происхождение) как наука о закономерностях наследственности и изменчивости организмов прошла несколько этапов развития, в результате которого появились современные знания о генетических основах структурно-функциональной организации живой материи.

- *I этап* (1900–1930 гг.) – период классической генетики, развитие менделизма;
- *II этап* (1930–1953 гг.) – разработка и пересмотр ряда положений классической генетики;
- *III этап* (с 1953 г. по настоящее время) – проникновение генетики в смежные науки, появление новых ее разделов (цитогенетика, молекулярная генетика, медицинская генетика).

Гипотезы о природе наследственности и изменчивости высказывались еще в глубокой древности, когда человек производил бессознательный отбор растений и животных с наиболее ценными для себя качествами и свойствами.

Первая работа по наследственности и изменчивости датируется XVII в. Это работа Р. Камерариуса о дифференциации пола у растений. В 50-х годах XVIII в. уже проводятся исследования по гибридизации растений (Дж. Кельрейтер).

Толчком к развитию науки о наследственности и изменчивости послужили работы Ч. Дарвина.

В 1865 г. чешский естествоиспытатель Г. Мендель по результатам своих опытов с различными сортами гороха разработал методы генетического анализа и сформулировал основные законы генетики. Его учение о наследственных факторах послужило основой для создания теории гена. Результаты и значимость опытов Г. Менделя были осмыслены и оценены в 1900 г., после того как независимо друг от друга Г. де Фриз, К. Корренс и Э. Чермак вторично открыли законы Г. Менделя о наследовании признаков.

В 1911 г. Т. Морган с сотрудниками экспериментально доказали связь наследственных единиц (генов) с хромосомами и сформулировали хромосомную теорию наследственности.

В 1925–1927 гг. рядом отечественных (Г.А. Надсон, Г.С. Филиппов, И.А. Раппопорт) и зарубежных (Г. Меллер, Л. Стадлер) исследователей была экспериментально доказана изменчивость генов (мутации) под воздействием факторов окружающей среды (рентгеновские лучи). Опыты на дрожжах и на растениях заложили основы радиационной генетики и учения об искусственном мутагенезе.

С.С. Четвериков с сотрудниками (1926–1929 гг.), объединив положения менделизма и эволюционной теории Ч. Дарвина, проведя многочис-

ленные исследования частот генов в популяциях, стали основоположниками популяционной и эволюционной генетики. Дальнейшему развитию этих направлений способствовали исследования С. Райта, Р. Фишера, Дж. Холдейна и школ отечественных исследователей Ф.Г. Добржанского, Д.Д. Ромашова, Н.П. Дубинина, Н.В. Тимофеева-Ресовского. Результаты работ этих авторов позволили сформулировать основные положения современной синтетической теории эволюции.

Важным этапом в развитии молекулярной генетики явилось предположение Н.К. Кольцова (1928 г.) о матричной теории ауторепродукции хромосом, о связи наследственных единиц - генов с конкретным химическим веществом (белковыми радикалами).

Неоценимый вклад в развитие мировой и отечественной генетики внес академик Н.И. Вавилов. Им сформулирован закон гомологичных рядов в наследственной изменчивости, показано единство генетики и селекции (1920–1943 гг.), собран самый большой генофонд культурных растений мира (свыше 250 тыс. экземпляров), хранящихся во Всесоюзном институте растениеводства (Санкт-Петербург).

Ф. Гриффите (1928 г.), О. Эйвери, С. Мак-Леод и М. Мак-Карти (1944 г.) в опытах на микроорганизмах показали, что веществом наследственности является не белок, как считали ранее, а ДНК. Проникновение в генетику методов химии и физики определило становление и развитие молекулярной генетики.

Гениальная работа Дж. Уотсона, Ф. Крика и М. Уилкинса (1953 г.) по расшифровке структуры «нити жизни» – молекулы ДНК – позволила раскрыть тайну генетического кода, механизмы биосинтеза полипептидов в клетке и передачи генетической информации.

Важным событием в развитии генетики явилось создание концепции передачи генетической информации: ДНК → и-РНК → белок (полипептид). Г. Тимин и Д. Балтимор (1970 г.) показали возможность обратной передачи генетической информации с РНК на ДНК с участием фермента обратной транскриптазы. Эти исследования заложили основы генной инженерии, позволяющей конструировать клетки и организмы с новой генетической программой путем переноса генетической информации из одного организма в другой.

В настоящее время генетика тесно связана с цитологией, эмбриологией, тератологией, микробиологией, иммунологией, биохимией, биофизикой, радиобиологией, медициной, систематикой, селекцией, эволюционным учением. Она изучает и анализирует закономерности наследственности и изменчивости на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях.

Начало развития медицинской генетики относится к 30-м годам XX в. и связано с работами ленинградского невропатолога академика С.Н. Давиденкова и сотрудников первого в мире Медико-генетического

института, созданного в Москве профессором С.Г. Левитом. Именно С.Н. Давиденков заложил основы медико-генетического консультирования на примере нервно-психических заболеваний и показал генетическую гетерогенность многих форм наследственной патологии. Высокую оценку на международном уровне получили генетические исследования сотрудников Медико-генетического института по проблемам наследования сахарного диабета и мультифакториальной патологии (язвенной и гипертонической болезней и др.). В 50-е годы благодаря новому поколению генетиков (Н.П. Дубинин, Н.В. Тимофеев-Ресовский, И.А. Раппопорт; В.П. Эфроимсон, А.А. Прокофьева-Бельговская, Н.П. Бочков) медицинская генетика получила стимул для дальнейшего развития.

Широкому внедрению методов медицинской генетики в практику здравоохранения способствовал созданный в Москве (1969 г.) по инициативе академика Н.П. Бочкова Институт медицинской генетики Академии медицинских наук СССР.

Начало развития медицинской генетики в Беларуси связано с именем члена-корреспондента Академии медицинских наук СССР, профессора Ю.В. Гулькевича. Под его руководством были выполнены первые работы по изучению этиологии врожденных пороков развития и роли в их происхождении наследственных факторов. По инициативе Ю.В. Гулькевича в 1967 г. в Минском медицинском институте была открыта проблемная лаборатория тератологии и медицинской генетики. Дальнейшее интенсивное развитие медицинской генетики в Беларуси и в создании медико-генетической службы республики происходило под руководством и члена-корреспондента Академии медицинских наук СССР, ныне члена-корреспондента Национальной академии наук Беларуси и Академии медицинских наук Российской Федерации, профессора Г.И. Лазюка. В 1967 г. он возглавил лабораторию тератологии и медицинской генетики, ставшую школой научных медико-генетических кадров республики. В этой лаборатории подготовлены кадры для медико-генетических консультаций г. Минска и областных городов, организованных в 1970-1979 гг. На базе лаборатории создан Минский филиал Института медицинской генетики Академии медицинских наук СССР (1983 г.), который в 1989 г. был реорганизован в НИИ наследственных и врожденных заболеваний Министерства здравоохранения Беларуси.

Крупнейшими специалистами в области наследственных и врожденных заболеваний в нашей республике являются Е.Г. Ильина, И.А. Кириллова, Г.И. Кравцова, В.П. Кулаженко, М.К. Недзьведь, ТТ. Сорокина, И.Н. Усов, Г.Л. Цукерман, Е.Д. Черствой.

ТЕМА 1

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

1.1 Основные виды наследственности

Генетика – наука, изучающая закономерности наследственности и изменчивости живых организмов.

Наследственность – это способность организмов повторять в поколениях сходные признаки и обеспечивать специфический характер индивидуального развития. Благодаря наследственности сохраняются однородность и единство вида. Основные виды наследственности можно представить в виде таблицы (табл. 1).

Изменчивость – это способность организмов приобретать различия в признаках друг от друга и от своих родителей. Изменчивость делает вид неоднородным и создает предпосылки для его дальнейшей эволюции.

Основоположник генетики – чешский ученый Грегор Мендель (1822–1884 гг.), опубликовал в 1865 г. труд «Опыты над растительными гибридами», где на примере скрещивания гороха показал закономерности передачи признаков в разных поколениях при половом размножении. Однако датой возникновения генетики принято считать 1900 г., когда ученые разных стран Г. де Фриз, К. Корренс и Э. Чермак независимо друг от друга открыли законы генетики, свершив это повторно. Название новой науке было дано в 1906 г. английским ученым В. Бэтсоном (генетика от лат. *geneo* – порождаю), а в 1909 г. датский генетик В. Иогансен ввел такие понятия как ген, генотип и фенотип.

Таблица 1

Основные виды наследственности

Наследственность			
Цитоплазматическая			Ядерная
Связана с действием генов, расположенных в органоидах цитоплазмы, содержащих ДНК (митохондрии, пластиды, плазмиды). Такие гены способны к автономной репликации и равномерному распределению между дочерними клетками			Связана с хромосомами, находящимися в ядре клетки, в состав которых входит ДНК и белковые компоненты. Хорошо изучена: для нее установлены закономерности наследования свойств и признаков
Плазмидная	Пластидная	Митохондриальная	
Связана с генами, расположенными в плазмидах (коротких кольцевых молекулах ДНК, находящихся вне нуклеотида бактериальной клетки), обеспечивает наследование устойчивости бактерий к действию лекарственных препаратов благодаря защитным белкам колицинам (к антибиотикам, сульфаниламидам и др.)	Выявлена при наследовании пестролистности у растений ночной красавицы, львиного зева и др. (чередование окрашенных и неокрашенных участков в листьях). Связана с наличием в их клетках только зеленых или только бесцветных пластид или их смеси	Связана с генами, локализованными в митохондриях. С нею связано наследование нарушений в действии дыхательных ферментов у дрожжей, а также устойчивости и чувствительности дрожжей к действию антибиотиков	

1.2 Основные носители наследственности

Основными носителями ядерной наследственности являются **хромосомы**, расположенные в ядре клетки. У каждой хромосомы имеются химические компоненты: одна гигантская молекула **ДНК** (дезоксирибонуклеиновая кислота), достигающая иногда нескольких сантиметров в длину при микроскопических размерах клетки. Каждая хромосома представлена одной молекулой ДНК. Из хромосом человека самая большая – первая; ее ДНК имеет общую длину до 7 см. Суммарная длина молекул ДНК всех хромосом одной клетки человека составляет 170 см. Молекулы ДНК очень плотно упакованы в хромосомах. Такую укладку хромосомной ДНК обеспечивают белки, содержащиеся в хромосоме.

Хромосома ядерных организмов (эукариот) состоит из ДНК, белков и других химических веществ составляет 99% ДНК клетки, которая связана с белками. Содержание белков в хромосомах высших растений и животных достигает 65%. У доядерных (прокариот), к которым относятся бактерии и сине-зеленые водоросли, в качестве хромосом лежит одна кольцевая молекула ДНК. У вирусов носителем наследственности является либо молекула ДНК, либо молекула рибонуклеиновой кислоты РНК.

Хромосомы хорошо заметны только во время деления клеток в профазу, метафазу и анафазу в световом микроскопе. Они образуют тельца палочковидной формы. Хромосомы отличаются друг от друга порядком нуклеотидов ДНК и расположением первичной перетяжки – центромеры, делящей её на два плеча (рис. 1).

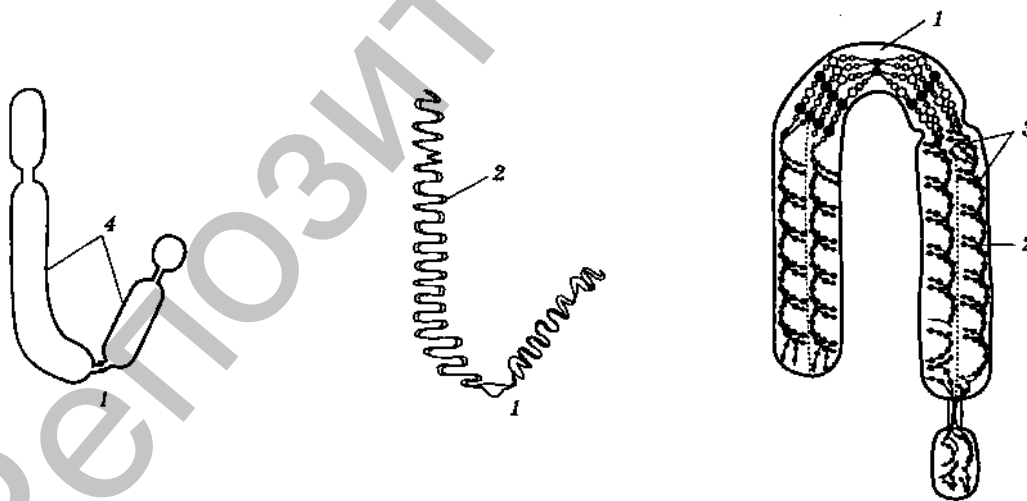


Рис. 1. Строение хромосомы:

1 – центромера; 2 – нити ДНК; 3 – хроматиды; 4 – плечи хромосом

Хромосомы могут состоять из одной нуклеопроteidной нити – *хроматиды* (однохроматидные хромосомы), либо из двух хроматид – *сестринских хромосом* (двуххроматидные хромосомы) (рис. 2).

Метафазная хромосома состоит из двух продольных нитей ДНК – *хроматид*, соединенных друг с другом в области первичной перетяжки

(*центромера*). В зависимости от расположения центромеры различают следующие типы хромосом:

- *acroцентрические* – центромера значительно смещена к одному концу хромосомы, в результате чего одно плечо очень короткое;
- *subметацентрические* – центромера умеренно смещена от середины хромосомы и плечи имеют разную длину;
- *метацентрические* – центромера расположена посередине и плечи примерно одинаковой длины (рис. 2).

Участок каждого плеча вблизи центромеры называется *проксимальным*, удаленный от нее – *дистальным*. Концевые отделы дистальных участков называются *теломерами*. Теломеры препятствуют соединению концевых участков хромосом. Потеря этих участков может сопровождаться хромосомными перестройками. Некоторые хромосомы имеют *вторичные перетяжки*, отделяющие от тела хромосомы участок, называемый *спутником* (*спутничные хромосомы*).

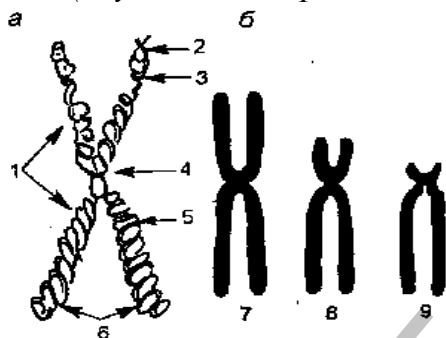


Рис. 2. Схема строения метафазной хромосомы (а) и типы хромосом (б):

а: 1 – хроматиды; 2 – спутник; 3 – вторичная перетяжка; 4 – центромера; 5 – плечо; 6 – теломеры;

б: 7 – метацентрическая; 8 – субметацентрическая, 9 – акроцентрическая

Каждая хромосома уникальна морфологически и генетически, она не может быть заменена другой и не может быть восстановлена при потере. При потере хромосомы клетка погибает.

Понятие о кариотипе человека

Число, размеры и форма хромосом являются специфическими признаками для каждого вида живых организмов. Так, в клетках рака-отшельника содержится по 254 хромосомы, а у комара – только 6. Соматические клетки человека содержат 46 хромосом. Совокупность всех структурных и количественных особенностей полного набора хромосом характерного для клеток конкретного вида живых организмов называется *кариотипом*.

Кариотип будущего организма формируется в процессе слияния двух половых клеток (сперматозоида и яйцеклетки). При этом объединяются их хромосомные наборы. Ядро зрелой половой клетки содержит половинный набор хромосом (для человека – 23). Подобный одинарный набор хромосом, аналогичный таковому в половых клетках, называется *гаплоидным* и обозначается – *n*. При оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом в новом организме воссоздается специфический для данного вида кариотип,

включающий у человека 46 хромосом. Полный состав хромосом обычной соматической клетки является *диплоидным* ($2n$).

В диплоидном наборе каждая хромосома имеет аналогичную по размеру и расположению центромеры другую парную хромосому. Такие хромосомы называются *гомологичными*. Гомологичные хромосомы не только похожи друг на друга, но и содержат гены, отвечающие за одни и те же признаки.

Правила хромосом

Существует 4 правила хромосом:

Правило постоянства числа хромосом. Соматические клетки организма каждого вида в норме имеют строго определенное число хромосом (например, у человека – 46, у дрозофилы – 8).

Правило парности хромосом. Каждая хромосома в диплоидном наборе имеет гомологичную - сходную по размерам, расположению центромеры и содержанию генов.

Правило индивидуальности хромосом. Каждая пара хромосом отличается от другой пары размерами, расположением центромеры и содержанием генов.

Правило непрерывности хромосом. В процессе удвоения генетического материала новая молекула ДНК синтезируется на основе информации старой молекулы ДНК (реакция матричного синтеза – каждая хромосома происходит от хромосомы).

1.3 Формы размножения на клеточном уровне

Размножение – универсальное свойство живого, заключающееся в воспроизведении себе подобных. В основе размножения лежит передача генетической информации от одного поколения клеток или организмов к другому.

Клеточный и митотический циклы

Клеточный (жизненный) цикл – это период в жизнедеятельности клетки от момента ее появления до гибели или образования дочерних клеток. *Митотический цикл* - это период в жизнедеятельности клетки от момента ее образования и до деления на дочерние клетки. Митотический цикл включает интерфазу и митоз (рис. 5).

Интерфаза состоит из трех периодов:

- пресинтетического (постмитотического) G_1 ;
- синтетического S
- постсинтетического (премитотического) – G_2 .

Содержание генетической информации в клетке обозначают следующим образом: n – набор хромосом, xr – число хроматид в одной хромосоме, c – число молекул ДНК.

Образовавшаяся после митоза клетка содержит диплоидный набор хромосом и удвоенное число молекул ДНК. Каждая хромосома имеет одну

хроматиду – $2n1x2c$. Такая клетка вступает в *пресинтетический период* (G_1) *интерфазы*, продолжительность которого колеблется от нескольких часов до нескольких месяцев и даже лет. В этот период клетка выполняет свои функции, увеличивается в размерах, в ней идет синтез белков и нуклеотидов, накапливается энергия в виде АТФ.

В *синтетический период* (S) происходит репликация молекул ДНК и ее содержание в клетке удваивается, т.е. каждая хроматида достраивает себе подобную, и генетическая информация к концу этого периода становится $2n2x4c$. Одновременно в клетке идут обменные процессы и она продолжает выполнять свои функции. Длительность этого периода 6–8 ч.

В *постсинтетический период* (G_2) клетка готовится к митозу: накапливается энергия, синтезируются белки ахроматинового веретена.

Постепенно затухают все синтетические процессы, необходимые для репродукции органоидов, меняется вязкость цитоплазмы и прекращается выполнение клеткой основных функций. Содержание генетической информации не изменяется ($2n2x4c$). Клетка вступает в митоз.

Митоз

Митоз – это основной способ размножения соматических клеток. Непрерывный процесс митоза подразделяют на 4 стадии: профазу, метафазу, анафазу и телофазу (рис. 3).

В стадии *профазы* происходит увеличение объема ядра, спирализация хроматиновых нитей, расхождение центриолей к полюсам клетки и формирование веретена деления. К концу профазы фрагментируются ядрышки и ядерная оболочка, хромосомы выходят в цитоплазму и устремляются к центру клетки. В конце профазы к центромерам хромосом прикрепляются нити веретена деления. Содержание генетического материала при этом не изменяется ($2n2x4c$)

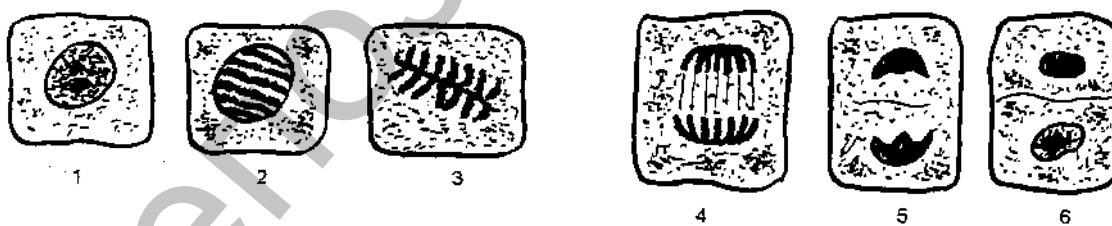


Рис. 3. Схема митоза в клетках корешка лука:

1 – интерфаза; 2 – профазы; 3 – метафаза; 4 – анафаза; 5 – телофаза; 6 – дочерние клетки

Метафаза – самая короткая фаза, когда хромосомы располагаются на экваторе клетки. В этой стадии достигается наибольшая спирализация хромосом. Содержание генетического материала остается прежним.

В стадии *анафазы* происходит продольное разделение хроматид в области центромеры. Нити веретена деления сокращаются, и хроматиды (дочерние хромосомы) расходятся к полюсам клетки. Содержание генетической информации становится $2n1x2c$ у каждого полюса.

В стадии *телофазы* формируются ядра дочерних клеток: хромосомы деспирализуются, строятся ядерные оболочки, в ядре появляются ядрышки.

Митоз заканчивается *цитокинезом* – делением цитоплазмы материнской клетки. В конечном итоге образуются две дочерние клетки, каждая из которых имеет $2n$ хромосом, одну хроматиду в хромосоме и – наборов ДНК.

Основное значение митоза заключается в поддержании постоянства числа хромосом, обусловленном точным распределением генетической информации между дочерними клетками.

Разновидностями митоза являются *эндомитоз*, *политения* и *мейоз*. При *эндомитозе* происходит удвоение хромосом без деления ядра, что приводит к образованию полиплоидных клеток. При *политении* наблюдается многократное удвоение хроматид, но они не расходятся, и в результате образуются *политенные* (многохроматидные, гигантские) *хромосомы*, например в слюнных железах мухи дрозофилы.

Эукариотические клетки могут размножаться *амитозом* – это прямое деление клеток и ядер, находящихся в условиях физиологической и репаративной регенерации, либо опухолевых клеток. Типичный амитоз начинается с образования перетяжки ядра, затем цитоплазмы, и далее они делятся на две части. Установлено, что и при амитозе происходит равномерное распределение генетического материала между дочерними клетками.

Различные факторы внешней среды могут нарушать процесс митоза и приводить к появлению аномальных клеток. Выделяют три типа *нарушений митоза*:

1. *Изменение структуры хромосом*. При этом возможно появление разрывов хромосом, наличие отдельных мелких хромосомных фрагментов. Подобная патология возникает под действием радиации, некоторых химических веществ, вирусов, а также в раковых клетках. В некоторых случаях отдельные хромосомы могут отстать от других в анафазе и попасть не в свою клетку. Это приводит к изменению количества хромосом в дочерних клетках, т.е. к *анеуплоидии*.

2. *Повреждение веретена деления*. Это нарушает его функцию распределения хромосом между дочерними клетками. В результате возможно появление клеток, содержащих значительный избыток хромосом (например, 92). Подобное действие характерно для многих противоопухолевых препаратов. Таким образом тормозится деление клеток опухолей.

3. *Нарушение цитотомии*, т.е. отсутствие деления цитоплазмы клетки в периоде телофазы. Вследствие этого образуются двуждерные клетки.

Патология митоза может приводить к появлению *мозаицизма*. В этом случае в одном организме обнаруживают клоны клеток с разным набором хромосом (например, часть клеток у человека содержит 46 хромосом, в то время как другие – 47). Мозаицизм формируется на ранних стадиях деления зародышевых клеток.

Мейоз

Мейоз – это деление соматических клеток половых желез, в результате которого образуются *половые клетки – гаметы*. Мейотическое деление протекает в два этапа – *мейоз – I* и *мейоз – II*. Каждое мейотическое деление, так же как и митотическое, подразделяют на 4 фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу (рис. 4).

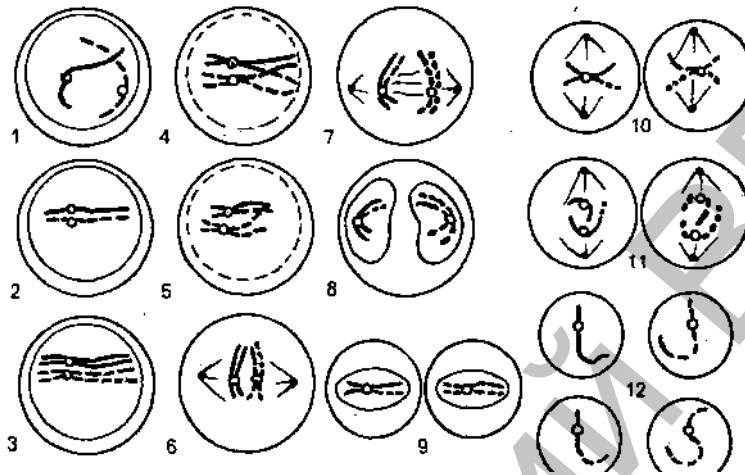


Рис. 4. Схема мейоза (показана одна пара гомологичных хромосом): мейоз – I: 1 – лептотена; 2 – зиготена; 3 – пахитена; 4 – диплотена; 5 – диакинез; 6 – метафаза; 7 – анафаза; 8 – телофаза; 9 – интеркинез; мейоз - II: 10 – метафаза; 11 – анафаза; 12 – дочерние клетки

Наиболее сложной является профаза мейоза – I. Она подразделяется на 5 стадий: лептотена, зиготена, пахитена, диплотена и диакинез. Хроматиновые нити спирализуются, утолщаются, укорачиваются и на стадии *лептотены* становятся различимы под микроскопом. Нитевидные гомологичные хромосомы начинают движение друг к другу центромерными участками. Содержание генетического материала составляет $2n2xр4с$.

На стадии *зиготены* начинается *конъюгация* – попарное соединение гомологичных хромосом. Содержание генетического материала не изменяется: $2n2xр4с$.

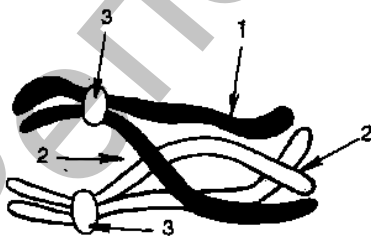


Рис. 5. Схема бивалента на стадии диплотены: 1 – хроматида; 2 – хиазмы; 3 – центромеры

На стадии *пахитены* гомологичные хромосомы тесно соприкасаются по всей длине, образуя биваленты. *Бивалент* – это пара гомологичных хромосом, каждая из которых состоит из двух хроматид, т.е. в биваленте содержится 4 хроматиды (отсюда другое название бивалентов – *тетрады*).

Число бивалентов соответствует гаплоидному набору хромосом – $1n$. К концу этого периода начинают действовать силы отталкивания в области центромер и становится заметным, что каждая хромосома состоит

из 2 хроматид. Конъюгирующие хромосомы могут обмениваться участками хроматид – происходит *кроссинговер* (рис. 5). Содержание генетического материала не изменяется.

На стадии *диплотены* между конъюгирующими гомологичными хромосомами продолжают действовать силы отталкивания, в результате чего хроматиды начинают расходиться, оставаясь соединенными в участках перекрестов – *хиазм*. Расхождение хроматид увеличивается, а хиазмы постепенно смещаются к их концам. Содержание генетического материала остается прежним.

На стадии *диакинеза* завершается спирализация и укорочение хромосом. Биваленты, соединенные только своими концами, обособляются и располагаются по периферии ядра (табл. 1).

В результате мейоза-I происходит редукция (уменьшение вдвое) числа хромосом, откуда и название этого деления – *редукционное*.

После окончания мейоза-I наступает короткий промежуток – *интеркинез*, в течение которого не происходит репликации ДНК и удвоения хроматид.

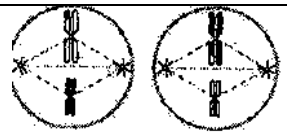
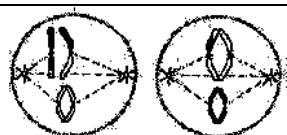
Мейоз – II – *эквационное деление* – протекает по типу обычного митоза (табл. 2). Таким образом, в результате двух последовательных делений мейоза из одной диплоидной клетки образуются 4 гаплоидные.

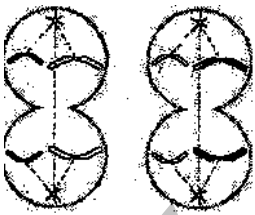
Значение мейоза состоит: 1) в поддержании постоянства числа хромосом; 2) рекомбинации генетического материала, обусловленной кроссинговером и случайным расхождением к полюсам гомологичных хромосом и хроматид.

При нарушении нормального течения митоза или мейоза наблюдаются различные хромосомные и геномные мутации – делеции, дупликации, полиплоидии, анеуплоидии и др.

Таблица 2

Фаза мейоза	Процессы, происходящие в каждой фазе	Схема, показывающая процессы, происходящие в каждой фазе
Первое деление мейоза (редукционное или с уменьшением). Мейоз I		
Профаза I (самая длительная и сложно организованная)	Включает в себя 5 стадий:	
	1. <i>Лептотена</i> (стадия тонких нитей), в которых хромосомы укорачиваются (спирализация); исчезает ядрышко, ядерная оболочка	
	2. <i>Зиготена</i> (стадия сливающихся нитей), в которой гомологичные хромосомы приближаются друг к другу и попарно конъюгируют (соединяются вместе), образуя биваленты (пары конъюгировавших гомологичных хромосом, или тетрады, – 4 хроматиды еще не различимые)	

	3. <i>Пахитена</i> (стадия толстых нитей), в которой гомологичные хромосомы в бивалентах частично отталкиваются друг от друга; в точках соединения между двумя из четырех имеющихся хроматид гомологичных хромосом происходит кроссинговер – обмен равными участками гомологичных хромосом (в результате разрывов и восстановлений), приводящий к перераспределению в них генов	
	4. <i>Диплотена</i> (стадия двойных нитей), в которой происходит взаимное отталкивание хромосом и образование хиазм (точек соединения гомологичных хромосом)	
	5. <i>Диакинез</i> (стадия обособления двойных нитей), в которой число хиазм уменьшается и биваленты становятся компактными	
Метафаза I	Биваленты выстраиваются по экватору клетки (каждая гомологичная хромосома располагается сверху и снизу от экватора на одинаковом расстоянии). К центромере каждой хромосомы прикрепляется одна нить веретена деления	
Анафаза I	Центромеры не делятся. Пары гомологичных хромосом разделяются. Целые хромосомы конкретной пары расходятся к разным полюсам клетки (нити веретена деления их растягивают). Каждая хромосома по-прежнему состоит из двух хроматид	
Телофаза I	Хромосомы удлиняются (деспирализация) и вокруг них формируется ядерная оболочка. Нити веретена деления исчезают. Начинается движение цитоплазмы (у животных) или формирование клеточной стенки (у растений). Образуются дочерние клетки ($n2c$)	
Интеркинез	Это интервал между первым и вторым делением мейоза. S-период отсутствует, и репликация ДНК не происходит	
Второе деление мейоза (эквационное, или выравнивающее). Мейоз II		
Профаза II	Очень укорочена, без кроссинговера. Происходит по принципу митоза, но при гаплоидном наборе хромосом ($n2c$) утолщаются двуххроматидные хромосомы. Центриоли расходятся к полюсам клетки, и формируется веретено деления	
Метафаза II	Двуххроматидные хромосомы выстраиваются по экватору клетки (процессы идут параллельно в двух клетках, образовавшихся после первого деления мейоза). К центромерам прикрепляются нити веретена деления	
Анафаза II	Центромеры делятся надвое, нити веретена деления растягивают к полюсам хроматиды (однохроматидные хромосомы) в клетках	

Телофаза II	Однохроматидные хромосомы удлиняются (деспирализация). Разрушаются нити веретена деления. Восстанавливаются ядрышко и ядерная оболочка. Происходит цитокинез в клетках - образуются 4 дочерние клетки (<i>nc</i>)	
--------------------	---	---

Процесс мейоза может нарушаться под влиянием различных внешних повреждающих факторов. *Патология этого типа* деления клеток обычно приводит к сбою в процессе распределения хромосом в гаметах. В зависимости от этого выделяют *простое, последовательное и двойное нерасхождение*.

При *простом нерасхождении* происходит неправильное распределение хромосом по клеткам либо в первом, либо во втором делении мейоза. Если затрагивается мейоз I, то все зрелые гаметы будут иметь патологический набор хромосом (*анеуплоидию*). Патология мейоза II реализуется в изменение количества хромосом только части гамет.

Последовательное нерасхождение затрагивает оба деления мейоза. В этом случае нормальные гаметы не образуются.

Крайне редко мейоз повреждается у обоих родителей. В этих случаях регистрируется *двойное нерасхождение*.

Выделяют следующие виды нерасхождений хромосом:

- первичное, которое происходит в мейозе у людей с первоначально нормальным набором хромосом;
- вторичное, возникающее у человека, изначально имеющего патологический набор хромосом;
- третичное, формирующееся в мейозе у людей, являющихся носителями сбалансированных перестроек хромосом.

Сбалансированные изменения хромосом не нарушают состояние здоровья у человека, который имеет их в своем кариотипе.

1.4 Размножение на организменном уровне

Гаметогенез – это процесс образования *гамет* - мужских и женских половых клеток. *Яйцеклетки* образуются в женских гонадах (яичниках) и имеют крупные размеры (от 60 мкм до нескольких сантиметров в диаметре), шарообразную или слегка вытянутую форму. Они неподвижны и содержат полный набор *органогенов, индукторов* и *запас питательных веществ (желток)*. Яйцеклетки покрыты оболочкой, а у млекопитающих – и клетками фолликулярного эпителия (рис. 5, а).

Сперматозоиды образуются в мужских гонадах (семенниках), имеют малые размеры (40-500 мкм длиной) и состоят из *головки, шейки* и *хвоста*. Они подвижны. На переднем конце головки расположена *акросома* (видоизмененный комплекс Гольджи), способствующая проникновению сперма-

тозоида в яйцеклетку. Ядро занимает всю головку и окружено тонким слоем цитоплазмы. В шейке находятся центриоль и спиральная нить митохондрий, которые поставляют энергию для движения сперматозоида (рис. 5, б).

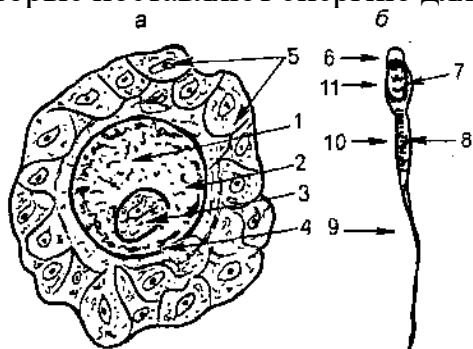


Рис. 5. Схема строения яйцеклетки (а) и сперматозоида (б):
 а: 1 – цитоплазма; 2 – кортикальный слой цитоплазмы; 3 – ядро; 4 – мембрана; 5 – фолликулярные клетки;
 б: 6 – акросома; 7 – ядро; 8 – митохондрии; 9 – хвост; 10 – шейка; 11 – головка

Гаметогенез характеризуется рядом важных биологических процессов.

Сперматогенез (образование сперматозоидов) протекает в семенных канальцах. Наружный слой семенных канальцев представлен диплоидными *сперматогониями*, которые начинают интенсивно делиться митотически с наступлением полового созревания организма. Эта зона семенника называется *зоной размножения*. Часть сперматогоний вступает в следующую зону – *зону роста*. Здесь они превращаются в *сперматоциты I порядка*. Далее эти клетки вступают в *зону созревания* (ближе к центру канальца), где происходит мейоз. В результате его первого деления образуются 2 *сперматоцита II порядка*, а после второго – 4 *сперматиды*. Сперматиды переходят в *зону формирования*, где из них образуются *сперматозоиды* (рис. 6).

Овогенез (образование яйцеклеток) протекает в яичниках. Первичные клетки – диплоидные *овогонии* проходят периоды размножения и роста до рождения женского организма. У человека мейоз начинается на 2-4-м месяце эмбриогенеза. К моменту рождения мейоз останавливается на длительное время в стадии диакинеза (профаза мейоза I). В период полового созревания в первой половине каждого лунного месяца лютеинизирующий гормон стимулирует мейоз. Он идет до метафазы мейоза II и опять останавливается. Второе мейотическое деление завершается только после оплодотворения. В результате мейоза I из *овоцитов I порядка* образуются *овоциты II порядка*, а после мейоза II – *овотиды*, превращающиеся в яйцеклетки. При делении овоцита I порядка образуется один овоцит II порядка, содержащий основное количество цитоплазмы, и одно маленькое *редукционное (направительное) тельце*, которое в дальнейшем может разделиться еще раз. При делении овоцита II порядка также образуется редукционное тельце и одна овотида (яйцеклетка).

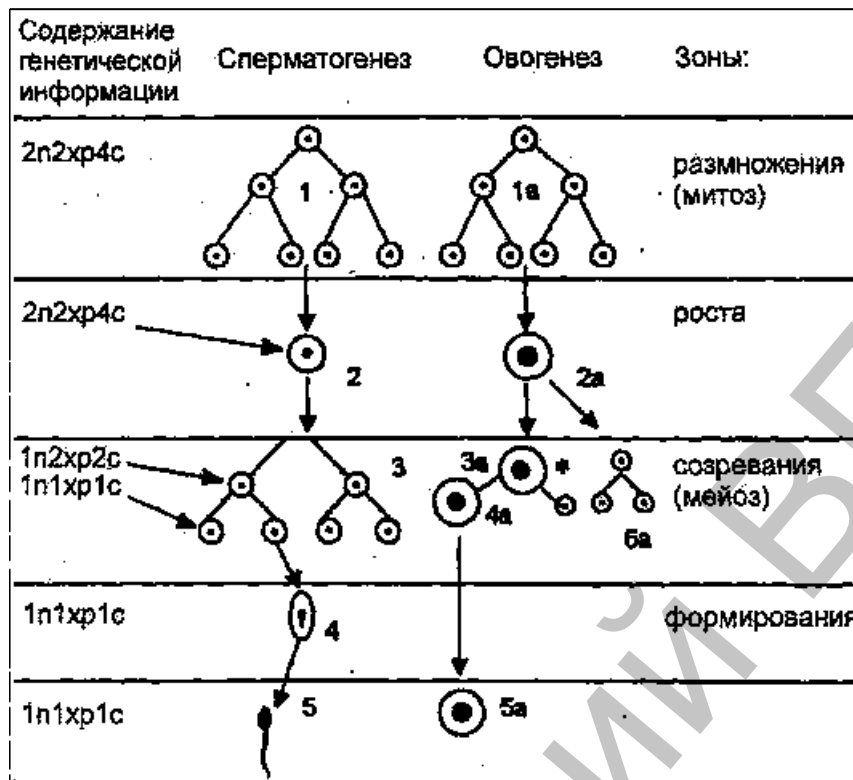


Рис. 6. Схема гаметогенеза:

1 – сперматогоний; 2 – сперматоцит I порядка; 3 – сперматоцит II порядка;
4 – сперматиды; 5 – сперматозоид; 1а – овогонии; 2а – овоцит I порядка;
3а – овоцит II порядка; 4а – овоцитиды; 5а – яйцеклетка; 6а – редукционные тельца

Таким образом, в процессе овогенеза из одного овогония образуются 1 яйцеклетка и 3 редукционных тельца, которые в дальнейшем дегенерируют. При сперматогенезе из 1 сперматогония образуется 4 равноценных сперматозоида.

ТЕМА 2

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

2.1 Нуклеиновые кислоты

В 1869 г. швейцарский биохимик Иоганн Фридрих Мишер впервые обнаружил, выделил из ядер клеток и описал ДНК. Но только в 1944 г. О. Эйвери, С. Маклеодом и М. Макарти была доказана генетическая роль ДНК в передаче наследственной информации. Это открытие явилось мощным фактором, стимулирующим изучение наследственности на молекулярном уровне. С тех пор началось бурное развитие молекулярной биологии и генетики.

Нуклеиновые кислоты (от лат. *nucleus* – ядро) – это природные высокомолекулярные органические соединения, обеспечивающие хранение и передачу наследственной информации в живых организмах. В их состав входят: углерод (С), водород (Н), кислород (О), фосфор (Р). Нуклеиновые кислоты представляют собой биополимеры, состоящие из мономеров – нуклеотидов. В состав каждого нуклеотида входят:

- азотистое основание,
- простой углерод – 5-углеродный сахар пентоза (рибоза или дезоксирибоза),
- остаток фосфорной кислоты.

Существует два типа нуклеиновых кислот: *дезоксирибонуклеиновая кислота* - ДНК, содержащая дезоксирибозу, и *рибонуклеиновая кислота* - РНК, содержащая рибозу.

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) содержится в ядре клетки, иногда в органоидах: митохондриях, пластидах. ДНК – это полимерное соединение с постоянным содержанием в клетке. По своей структуре молекула ДНК представляет собой две полимерные цепи, соединенные между собой и закрученные в форме двойной спирали (рис. 7). Ширина двойной спирали всего около 0,002 мкм, длина – до нескольких десятков и даже сотен микрометров. Нуклеотиды расположены друг от друга на расстоянии 0,34 нм, а на один виток спирали приходится 10 нуклеотидов. Молекулярная масса ДНК велика: она составляет десятки, и даже сотни миллионов. Основной структурной единицей одной цепи является нуклеотид, состоящий из азотистого основания, дезоксирибозы и фосфатной группы. ДНК содержит 4 вида азотистых оснований:

- пуриновые – аденин (А) и гуанин (Г),
- пиримидиновые – цитозин (Ц) и тимин (Т).

В 1951 г. Э. Чаргафф открыл явление комплементарности азотистых оснований в молекуле ДНК (правила Чаргаффа), показав, что количество аденина всегда равно количеству тимина ($A=T$), а количество гуанина – количеству цитозина ($G=C$). Сумма пуриновых оснований равна сумме пиримидиновых оснований ($A+G=T+C$).

В 1953 г. Дж. Уотсон, Ф. Крик и М. Уилкинс, основываясь на открытии Э. Чаргаффа, предложили модель структуры молекулы ДНК, представляющую собой двойную спираль.

Таким образом, в начале 50-х годов XX в. было доказано, что материальной единицей наследственности и изменчивости является ген, который имеет определенную структурно-функциональную организацию.

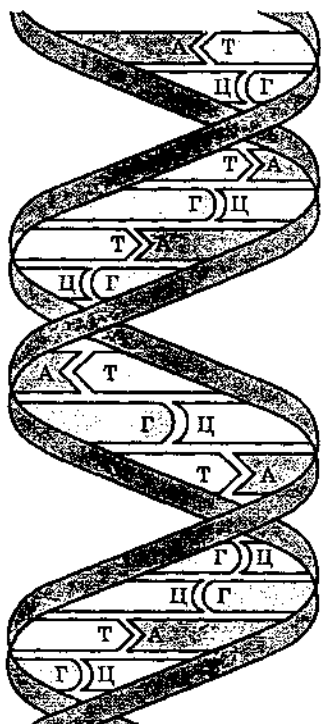


Рис. 7. Участок двуспиральной молекулы ДНК

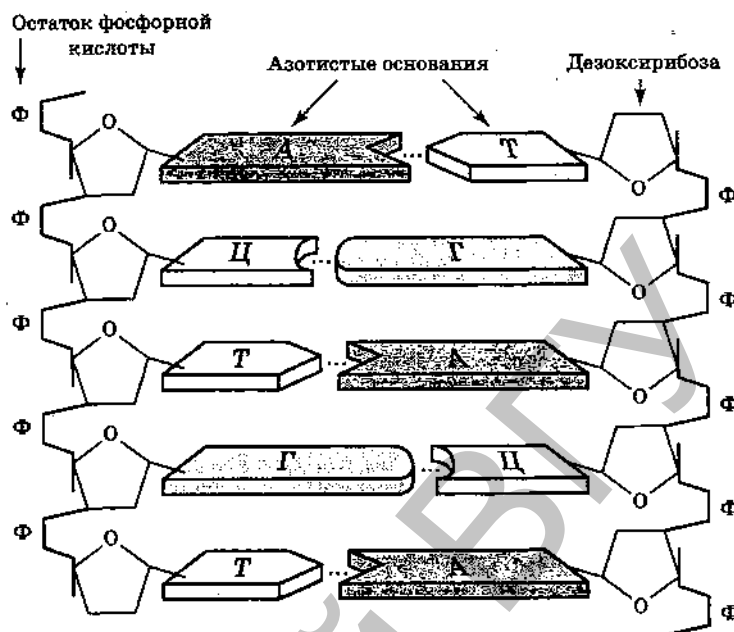


Рис. 8. Схематическое изображение молекулы ДНК

Каждая цепь ДНК представляет полинуклеотид, в котором в строго определенном порядке расположены нуклеотиды. Азотистые основания подходят друг к другу настолько близко (рис. 8), что между ними возникают водородные связи. Причем в их расположении проявляется важная закономерность: аденин (А) одной цепи связан с тиминам (Т) другой цепи двумя водородными связями, а гуанин (Г) одной цепи связан тремя водородными связями с цитозином (Ц) другой цепи, в результате чего формируются пары А-Т и Г-Ц. Такая способность к избирательному соединению нуклеотидов называется *комплементарностью*, т.е. пространственное и химическое соответствие между парами нуклеотидов (см. рис. 8).

Последовательность соединения нуклеотидов одной цепи противоположна (комплементарна) другой, т. е. цепи, составляющие одну молекулу ДНК, разнонаправлены, или антипараллельны. Цепи закручиваются вокруг друг друга и образуют двойную спираль. Большое число водородных связей обеспечивает прочное соединение нитей ДНК и придает молекуле устойчивость, сохраняя в то же время ее подвижность – под влиянием ферментов она легко раскручивается (деспирализуется).

Репликация (редупликация) ДНК – процесс самовоспроизведения (самоудвоения) макромолекул нуклеиновых кислот, обеспечивающий точное копирование генетической информации и передачу ее от поколения к поколению. Репликация ДНК происходит в период интерфазы перед клеточным делением (рис. 9). Материнская молекула ДНК (количество цепей ДНК в клетке равно 2с) под действием ферментов раскручивается с одного

конца, а затем из свободных нуклеотидов по принципу комплементарности на обеих цепях достраиваются дочерние полинуклеотидные цепи. В результате матричных реакций возникают две одинаковые по нуклеотидному составу дочерние молекулы ДНК, в которых одна из цепей старая материнская, а другая – новая, вновь синтезированная. Такой синтез ДНК называется *полуконсервативным*.

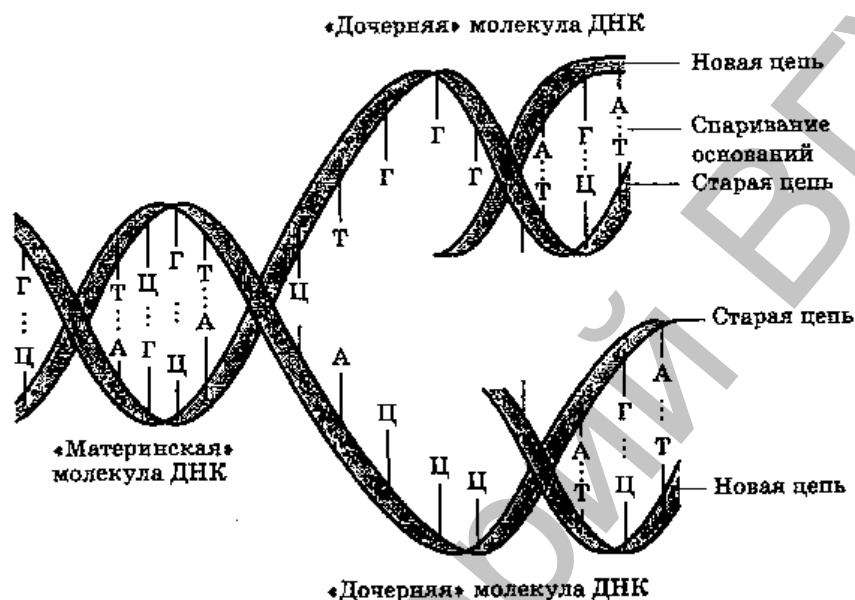


Рис. 9. Репликация ДНК

Для матричного синтеза новой молекулы ДНК необходимо, чтобы старая молекула была деспирализована и вытянута. Но одновременное раскручивание спиралей, состоящих из огромного числа пар нуклеотидов невозможно. Поэтому репликация начинается в нескольких местах молекулы ДНК. Участок молекулы ДНК от точки начала одной репликации до точки начала другой называется *репликоном*. Репликон обязательно имеет контролирующие элементы: *точку начала*, в которой инициируется репликация, и *точку окончания*, в которой репликация останавливается. Место, в котором происходит репликация, получило название *репликационной вилки*. В репликационной вилке ферменты ДНК раскручивают двойную цепочку ДНК, и разрывают водородные связи между ее цепочками. Репликационная вилка постепенно движется вдоль молекулы ДНК от ее стартовой точки (точки начала) до точки окончания. Так как ДНК-полимераза может двигаться только в одном направлении, то в каждой репликационной вилке она может постепенно и непрерывно строить лишь одну новую цепь молекулы ДНК. Другая дочерняя молекула ДНК по мере расплетания материнской молекулы синтезируется отдельными короткими участками по 150–200 нуклеотидов (*фрагменты Оказаки*) под действием фермента ДНК-полимеразы, движущегося в противоположном направлении. Эти короткие участки вновь синтезируемой полинуклеотидной цепи одного репликона

«сшиваются» ферментом *лигазой*. Такой принцип синтеза новых цепей ДНК называется *прерывистым*. Ферменты ДНК скручивают нити реплицированных участков ДНК. Участки «дочерних» молекул ДНК, синтезированные в соседних репликациях, также «сшиваются» ферментом лигазой. Весь геном клетки реплицируется только один раз за период времени, соответствующий одному митотическому циклу.

Функции ДНК

1. Хранение наследственной информации о структуре белков или отдельных ее органоидов. Наименьшей единицей генетической информации после нуклеотида являются три последовательно расположенных нуклеотида – *триплет*. Последовательность триплетов в полинуклеотидной цепи определяет последовательность расположения аминокислот одной белковой молекулы (первичную структуру белка) и представляет собой ген. Вместе с белками ДНК входят в состав хроматина, вещества, из которого состоят хромосомы ядра клетки.

2. Передача наследственной информации в результате репликации при клеточном делении от материнской клетки – дочерним.

3. Реализация наследственной информации (хранящейся в виде генов) в результате матричных реакций биосинтеза через выработку специфических для клетки и организма белков. При этом на одной из ее цепей по принципу комплементарности из нуклеотидов окружающей молекулы среды синтезируются молекулы информационной РНК.

Строение рибонуклеиновой кислоты (РНК). По своей структуре молекулы РНК менее крупные, чем молекулы ДНК с молекулярной массой от 20-30 тыс. (т-РНК) до 1 млн (р-РНК). РНК – одноцепочечная молекула, построенная так же, как и одна из цепей ДНК. Мономеры РНК – нуклеотиды состоят из азотистого основания, рибозы (углевод) и фосфатной группы. РНК содержит 4 азотистых основания, причем тимин заменен на близкий к нему по строению урацил (нуклеотид – уридиловый). Нуклеотиды соединены в полинуклеотидную цепь так же, как и в ДНК, за счет остатков фосфорных кислот, расположенных между рибозами.

По месту нахождения в клетке среди РНК выделяют: ядерные, цитоплазматические, митохондриальные, пластидные.

По выполняемым функциям среди РНК выделяют: транспортные, информационные и рибосомные.

Транспортные РНК (т-РНК) – одноцепочные, но имеющие трехмерную структуру «клеверный лист», созданную внутримолекулярными водородными связями (рис. 10). Молекулы т-РНК – самые короткие. Состоят из 80-100 нуклеотидов. На их долю приходится около 10% от общего содержания РНК в клетке. Они переносят активированные аминокислоты к рибосомам при биосинтезе белка в клетке.

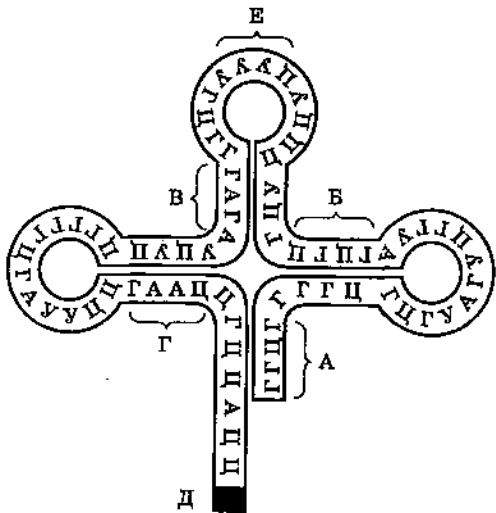


Рис. 10 Структура т-РНК:

А, Б, В, Г – участки комплементарного соединения; Д – участок соединения с аминокислотами; Е – антикодон (не соединенный триплет)

Информационная (матричная) РНК (и-РНК, м-РНК) – одноцепочная молекула, которая образуется в результате транскрипции на молекуле ДНК в ядре и несет информацию о первичной структуре одной белковой молекулы к месту синтеза белка в рибосомах. Молекула и-РНК может состоять из 300 – 3000 нуклеотидов. На долю и – РНК приходится 0,5–1% от общего содержания РНК в клетке.

Рибосомные РНК (р-РНК) – самые крупные одноцепочные молекулы. Они образуют вместе с белками сложные комплексы, поддерживающие структуру рибосом, на которых идет синтез белка. На долю р-РНК приходится около 90% от общего содержания РНК в клетке.

Вся генетическая информация организма (структура его белков), заключена в его ДНК, состоящей из нуклеотидов, объединенных в гены. **Ген** – единица наследственной информации, содержащая информацию о структуре одного белка. Гены, обуславливающие свойства организмов, называют *структурными*. А гены, которые регулируют проявление структурных генов, называют *регуляторными*. Реализация наследственной информации происходит следующим образом:

ДНК (ген) транскрипция ► - и-РНК (копия гена)-транскрипция ►
 ► Белок Фермент (на рибосомах) —> Реакция в клетке —>
 —>Свойство или признак (фен)

2.2 Генетический код и его свойства

Для осуществления экспрессии гена существует *генетический код* – строго упорядоченная зависимость между основаниями нуклеотидов и аминокислотами (табл. 3).

Общепринятые сокращения названий аминокислот:

ВАЛ – валин
 ЛЕЙ – лейцин
 ЛИЗ – лизин
 ИЛЕ – изолейцин
 МЕТ – метионин
 ГЛУ – глутаминовая кислота
 ГИС – гистидин
 ГЛН – глутамин
 ГЛИ – глицин
 СЕР – серин

АРГ – аргинин
 АСН – аспарагин
 АЛА – аланин
 АСП – аспарагиновая кислота
 ПРО – пролин
 ЦИС – цистеин
 ТРЕ – треонин
 ТРИ – триптофан
 ТИР – тирозин
 ФЕН – фенилаланин

Таблица 3

Генетический код

Первый нуклеотид	Второй нуклеотид				Третий нуклеотид
	У	Ц	А	Г	
У	ФЕН	СЕР	ТИР	ЦИС	У
	ФЕН	СЕР	ТИР	ЦИС	Ц
	ЛЕЙ	СЕР	СТОП	СТОП	А
	ЛЕЙ	СЕР	СТОП	ТРИ	Г
Ц	ЛЕЙ	ПРО	ГИС	АРГ	У
	ЛЕЙ	ПРО	ГИС	АРГ	Ц
	ЛЕЙ	ПРО	ГЛН	АРГ	А
	ЛЕЙ	ПРО	ГЛН	АРГ	Г
А	ИЛЕ	ТРЕ	АСН	СЕР	У
	ИЛЕ	ТРЕ	АСН	СЕР	Ц
	ИЛЕ	ТРЕ	ЛИЗ	АРГ	А
	МЕТ	ТРЕ	ЛИЗ	АРГ	Г
Г	ВАЛ	АЛА	АСП	ГЛИ	У
	ВАЛ	АЛА	АСП	ГЛИ	Ц
	ВАЛ	АЛА	ГЛУ	ГЛИ	А
	ВАЛ	АЛА	ГЛУ	ГЛИ	Г

Основные свойства генетического кода.

1. *Триплетность* – одной аминокислоте соответствуют три рядом расположенных нуклеотида, называемые *триплетом (кодоном)* (*триплеты в и-РНК называются кодонами*);
2. *Универсальность* – одинаковый кодон кодирует одну и ту же аминокислоту у всех живых существ;
3. *Неперекрываемость* – один нуклеотид не может входить одновременно в состав нескольких кодонов;
4. *Вырожденность (избыточность)* – одну аминокислоту могут кодировать несколько разных кодонов;
5. *Однонаправленность* – считывание информации всегда идет от 5' к 3'-концу;
6. Отсутствие *разделительных знаков внутри гена при их наличии между генами*.

2.3 Биологический синтез белка

ДНК – носитель всей генетической информации в клетке – непосредственного участия в синтезе белка (реализации этой наследственной информации) не принимают. В клетках животных и растений молекулы ДНК отделены ядерной мембраной от цитоплазмы, где происходит синтез белков. К рибосомам - местам сборки белков – высылаются из ядра посредники, который несет скопированную информацию и способен пройти через поры ядерной мембраны. Таким посредником является информационная РНК, которая участвует в матричных реакциях.

Матричные реакции – это реакции синтеза новых соединений на основе «старых» макромолекул, выполняющих роль матрицы, т.е. формы, образца для копирования новых молекул. Матричными реакциями реализации наследственной информации, в которых принимают участие ДНК и РНК являются:

1. *Репликация ДНК* – удвоение молекул ДНК, благодаря которым передача генетической информации осуществляется от поколения к поколению. Матрицей является материнская ДНК.

2. *Транскрипция* (лат. *transcription* – переписывание) – это синтез молекул РНК по принципу комплементарности на матрице одной из цепей ДНК. Происходит в ядре под действием фермента ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Информационная РНК – это одноцепочная молекула, и копирование гена идет с одной нити двуцепочной молекулы ДНК. Язык триплетов ДНК переводится на язык кодонов и-РНК. В результате транскрипции разных генов синтезируются все виды РНК. Затем и-РНК, т-РНК, р-РНК через поры в ядерной оболочке выходят в цитоплазму клетки для выполнения своих функций.

3. *Трансляция* (лат. *translatio* – передача, перевод) – это синтез полипептидных цепей белков на матрице зрелой и-РНК, осуществляемый рибосомами. В этом процессе выделяют несколько этапов:

Этап первый – *инициация* (начало синтеза). В цитоплазме на один из концов и-РНК (именно на тот, с которого начинался синтез молекулы в ядре) вступает рибосома и начинает синтез полипептида. Молекула т-РНК, транспортирующая аминокислоту глутамин (т-РНК ГЛН), соединяется с рибосомой и прикрепляется к началу цепи и-РНК (кодом УАГ). Рядом с первой т-РНК (не имеющей никакого отношения к синтезирующему белку) присоединяется вторая т-РНК с аминокислотой. Если антикодон т-РНК, то между аминокислотами возникает пептидная связь, которую образует определенный фермент. После этого т-РНК покидает рибосому (уходит в цитоплазму за новой аминокислотой), а и-РНК перемещается на один кодон.

Второй этап – *элонгация* (удлинения цепи). Рибосома перемещается по молекуле и-РНК не плавно, а прерывисто, триплет за триплетом. Третья т-РНК с аминокислотой связывается своим антикодоном с кодоном и-РНК. При установлении комплементарности связи рибосома делает еще шаг на один «кодон», а специфический фермент «сшивает» пептидной связью вторую и третью аминокислоту - образуется пептидная цепь. Аминокислоты в растущей полипептидной цепи соединяются в той последовательности, в которой расположены шифрующие их кодоны и-РНК (рис. 11).

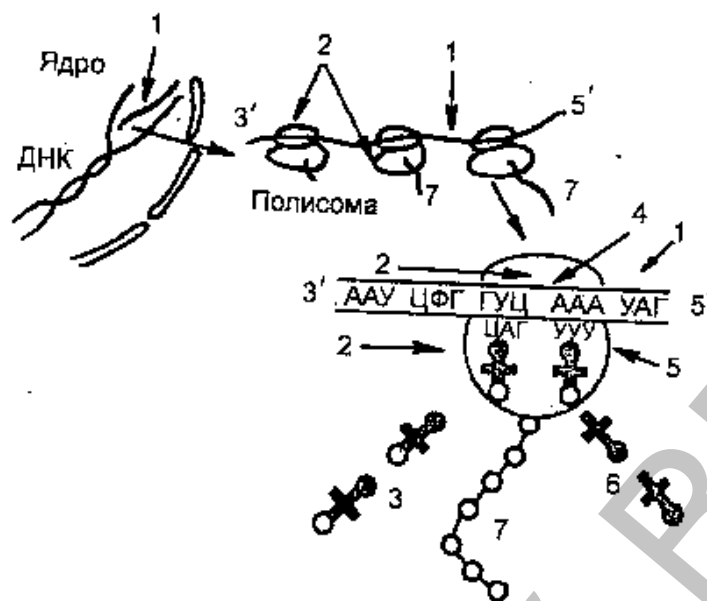


Рис. 11. Схема биосинтеза белка:

1 – и-РНК; 2 – субъединицы рибосомы; 3 – т-РНК с аминокислотами, 4 – кодон и-РНК; 5 – антикодон т-РНК; 6 – т-РНК без аминокислот; 7 – полипептид

Третий этап – *терминация* (окончание синтеза) цепи. Происходит при трансляции рибосомой одного из трех «нонсенс-кодонов» (УАА, УАГ, УГА). Рибосомы соскакивают с и-РНК, синтез белка завершен.

Таким образом, зная порядок расположения аминокислот в молекуле белка, можно определить порядок нуклеотидов (триплетов) в цепи и-РНК, а по ней – порядок пар нуклеотидов в участке ДНК и наоборот, учитывая принцип комплиментарности нуклеотидов.

Но в процессе матричных реакций могут происходить изменения – мутации. Это генные мутации на молекулярном уровне – результат различных повреждений в молекулах ДНК – затрагивают один или несколько нуклеотидов. Все формы генных мутаций можно разделить на две большие группы.

Первая группа – сдвиг рамки считывания – представляет собой вставки или выпадения одной или нескольких пар нуклеотидов. В зависимости от места нарушения изменяется то или иное количество кодонов. Это наиболее тяжелые повреждения генов, так как в белок будут включены совершенно другие аминокислоты. На такие делеции и вставки приходится 80% всех спонтанных генных мутаций.

Наибольшим повреждающим действием обладают нонсенс – мутации, которые связаны с появлением кодонов-терминаторов, вызывающих остановку синтеза белка. Это может привести к преждевременному окончанию синтеза белка, который быстро деградирует. Результат – гибель клетки или изменение характера индивидуального развития.

Мутации, связанные с заменой, выпадением или вставкой в кодирующей части гена фенотипически проявляются в виде замены аминокислот в белке. В зависимости от природы аминокислот и функциональной зна-

чимости нарушенного участка, наблюдается полная или частичная потеря функциональной активности белка. Это выражается в снижении жизнеспособности, изменении признаков организмов и т.д.

Вторая группа – это генные мутации с заменой пар оснований нуклеотидов. Существуют два типа замены оснований:

1. Транзиция – замена одного пуринового на другое пуриновое основание (А на Г или Г на А) или одного пиримидинового на другое пиримидиновое (Ц на Т или Т на Ц).

2. Трансверсия – замена одного пуринового основания на пиримидиновое или наоборот (А на Ц, или Г на Т, или А на У). Примером трансверсии является серповидно-клеточная анемия, возникающая из-за наследственного нарушения структуры гемоглобина. У мутантного гена, кодирующего одну из цепей гемоглобина, нарушен всего один нуклеотид, и в и-РНК происходит замена аденина на урацил (ГАА на ГУА). В результате происходит изменение биохимического фенотипа, в β-цепи гемоглобина глутаминовая кислота заменена на валин. Эта замена изменяет поверхность гемоглобиновой молекулы: вместо двояковогнутого диска клетки эритроцитов становятся похожи на серпы и либо закупоривают мелкие сосуды, либо быстро удаляются из кровообращения, что быстро приводит к анемии.

Таким образом, значимость генных мутаций для жизнедеятельности организма неодинакова:

- некоторые «молчащие мутации» не оказывают влияния на структуру и функцию белка (например, замена нуклеотида, не приводящая к замене аминокислот);
- некоторые мутации ведут к полной потере функции белка и гибели клеток (например, нонсенс-мутации);
- другие мутации - при качественном изменении и-РНК и аминокислот ведут к изменению признаков организма;
- некоторые мутации, изменяющие свойства белковых молекул, оказывают повреждающее действие на жизнедеятельность клеток – такие мутации обуславливают тяжелое течение болезней (например, трансверсии).

2.4 Свойства и классификация генов

Ген – единица наследственности и изменчивости. По современным представлениям, *ген* – это участок молекулы ДНК, несущий информацию о синтезе определенного полипептида или нуклеиновой кислоты. Гены, определяющие развитие альтернативных признаков, называются *аллельными* (аллелями). Ген, преобладающий в паре аллелей, называется *доминантным*, а ген, подавляемый своей аллелью, – *рецессивным*. Набор генов организма, которые он получает от своих родителей, называется *генотипом*. Совокупность всех внешних и внутренних признаков организма, развивающихся на базе генотипа под воздействием факторов среды, называется *фенотипом*, а отдельный признак – *феном*.

В начале XX в. господствовало представление о стабильности и неизменяемости генов (А. Вейсман, У. Бэтсон), а если изменения и происходили, то самопроизвольно, независимо от влияния среды. Это ошибочное мнение было опровергнуто получением индуцированных мутаций Г.А. Надсоном и Г.С. Филипповым (1925 г.) на грибах, Г. Меллером (1927 г.) на дрозофиле и И.Л. Стадлером (1928 г.) на кукурузе. В 20-е годы было установлено, что хромосомы состоят из белка и нуклеиновых кислот. В 1927 г. Н.К. Кольцов предположил, что функции генов выполняют белковые молекулы.

Гены характеризуются определенными *свойствами*: специфичностью, целостностью и дискретностью, стабильностью и лабильностью, плейотропией, экспрессивностью и пенетрантностью.

- *Специфичность гена* заключается в том, что каждый структурный ген обладает только ему присущим порядком расположения нуклеотидов и детерминирует синтез определенного полипептида, р-РНК или т-РНК.

- *Целостность гена* состоит в том, что при программировании синтеза полипептида он выступает как неделимая единица (цистрон), изменение порядка или количества нуклеотидов в которой приводит к перестройке структуры молекулы полипептида. Ген как функциональная единица неделим.

- *Дискретность гена* определяется наличием в нем субъединиц (мутон, рекон). В настоящее время минимальной структурной субъединицей гена считают пару комплементарных нуклеотидов, а минимальной функциональной единицей – кодон.

- Гены относительно *стабильны* и изменяются (мутируют) редко. Частота спонтанной мутации одного гена - примерно 10^{-5} на одно поколение.

- Способность гена изменяться (*мутировать*) называется *лабильностью*.

- Гены обладают свойством *плейотропности (множественности) действия*, т. е. один ген отвечает за проявление нескольких признаков. Это наблюдается при некоторых энзимопатиях, множественных врожденных пороках развития, например при синдроме Марфана.

- *Экспрессивность* – степень фенотипического проявления данного гена.

- Гены обладают *пенетрантностью* – это частота проявления гена.

ТЕМА 3

ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ

Основные закономерности наследования были открыты Г. Менделем в 1865 г. В дальнейшем в 1911 г. были описаны явления сцепления генов Т. Морганом в различные виды их взаимодействия, оказывающие влияние на процесс передачи и реализации признаков.

Современная классификация типов наследования признаков можно представить в виде схемы 1:

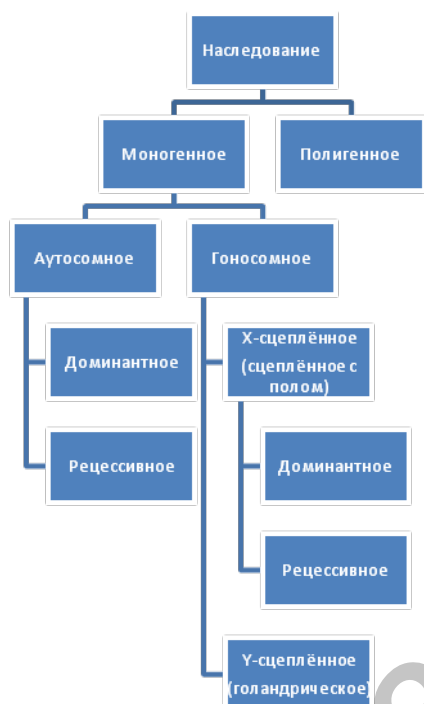


Схема 1. Типы наследования признаков

3.1 Законы Менделя и условия их проявления

Гибридизация – это скрещивание особей, отличающихся по генотипу. Скрещивание, при котором у родительских особей учитывается одна пара альтернативных признаков, называется **моногибридным**, две пары признаков – **дигибридным**, более чем две пары – **полигибридным**.

Скрещивание животных и растений (гибридизация) проводится человеком с незапамятных времен, однако установить закономерности передачи наследственных признаков не удавалось. Гибридологический метод Г. Менделя, с помощью которого были выявлены эти закономерности, имеет следующие особенности:

- подбор пар для скрещивания («чистые линии»);

- анализ наследования отдельных альтернативных (взаимоисключающих) признаков в ряду поколений;
- точный количественный учет потомков с различной комбинацией признаков (использование математических методов).

Согласно общепринятым обозначениям, родительских особей при скрещивании отмечают буквой **P** (от parenta – родители), гаметы – **G** (от gamete – половые клетки), гибриды первого поколения – **F₁**: (от fifti – дети), второго – **F₂** и т.д., скрещивание двух организмов знаком – **x**, женские особи – ♀ (зеркало Венеры), мужские особи – ♂ (стрела Марса).

Первый закон Менделя – закон единообразия гибридов первого поколения. Г. Мендель скрещивал чистые линии растений гороха с желтыми и зелеными семенами (альтернативные признаки). *Чистые линии* – это организмы, не дающие расщепления при скрещивании с такими же по генотипу, т. е. они являются гомозиготными по данному признаку:

P AA x aa	AA – жёлтые семена
G (A) (a)	Aa – зелёные
F₁ Aa	

При анализе результатов скрещивания оказалось, что все потомки (гибриды) в первом поколении одинаковы по фенотипу (все растения имели горошины желтого цвета) и по генотипу (гетерозиготы). Первый закон Менделя гласит: *при скрещивании гомозиготных особей, анализируемых по одной паре альтернативных признаков, наблюдается единообразие гибридов первого поколения как по фенотипу, так и по генотипу.*

Второй закон Менделя – закон расщепления. При скрещивании гибридов первого поколения, т.е. гетерозиготных особей, получается следующий результат:

P Aa x Aa
G (A)(a) (A) (a) .
F₁ AA, Aa, Aa, aa

Особь, содержащая доминантный Ген **A**, имеют желтую окраску семян, а содержащие оба рецессивных гена – зеленую. Поэтому, соотношение особей по фенотипу (окраске семян) – 3:1 (3 части с доминантным признаком и 1 часть с рецессивным), по генотипу: 1 часть особей – желтые гомозиготы (**AA**), 2 части – желтые гетерозиготы (**Aa**) и 1 часть – зеленые гомозиготы (**aa**).

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

При экспериментальной и селекционной работе часто возникает необходимость выяснить генотип особи с доминантным признаком. Для этого проводят **анализирующее скрещивание** – исследуемую особь скрещивают с рецессивной гомозиготой. Если она была гомозиготной, то ги-

бриды первого поколения будут единообразны – все потомки будут иметь доминантный признак. Если особь была гетерозиготна, то в результате скрещивания происходит расщепление признаков у потомков в соотношении 1:1:

P AA x aa
G (A) (a)
F₁ Aa

P Aa x aa
G (A) (a) (a)
F₁ Aa aa

При получении чистых линий применяют **возвратное скрещивание** – скрещивание потомков с одним из родителей. При изучении сцепления генов проводят **реципрокное скрещивание** – скрещивание двух родительских особей (например, *AaBb* и *aabb*), при котором сначала гетерозиготной является материнская особь, а рецессивной – отцовская, а затем – наоборот (скрещивания *P: AaBb x aabb* и *P: aabb x AaBb*).

Изучив наследование одной пары аллелей, Мендель решил проследить наследование двух признаков одновременно. С этой целью он использовал гомозиготные растения гороха, отличающиеся по двум парам альтернативных признаков: семена желтые гладкие и зеленые морщинистые. В результате такого скрещивания в первом поколении он получил растения с желтыми гладкими семенами. Этот результат показал, что закон единообразия гибридов первого поколения проявляется не только при моногибридном, но и при полигибридном скрещивании, если родительские формы гомозиготны:

P AABB x aabb
G (AB) (ab)
F₁ AaBb

AABB – жёлтые гладкие – гомозиготы
Aabb – зелёные морщинистые – гомозиготы
AaBb – жёлтые морщинистые – гетерозиготы

Затем Мендель скрестил гибриды первого поколения между собой – *P(F₁): AaBb x AaBb*.

Для анализа результатов полигибридного скрещивания используют **решетку Пеннета**, в которой по горизонтали записывают женские гаметы, а по вертикали – мужские:

♂ / ♀	<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>
<i>AB</i>	<i>AABB</i>	<i>AABb</i>	<i>AaBB</i>	<i>AaBb</i>
<i>Ab</i>	<i>AABb</i>	<i>AAbb</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>
<i>aB</i>	<i>AaBB</i>	<i>AaBb</i>	<i>aaBB</i>	<i>aaBb</i>
<i>ab</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>	<i>aaBb</i>	<i>aabb</i>

В результате свободного комбинирования гамет в зиготах получают разные сочетания генов. По фенотипу потомство делится на 4 группы: 9 частей растений с горошинами желтыми гладкими (*A-B-*), 3 части –

с желтыми морщинистыми ($A-bb$), 3 части – с зелеными гладкими ($aaB-$) и 1 часть – с зелеными морщинистыми ($aabb$), т.е. происходит расщепление в соотношении $9:3:3:1$, или $(3+1)^2$. Отсюда можно сделать вывод, что при скрещивании гетерозиготных особей, анализируемых по нескольким парам альтернативных признаков, в потомстве наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении $(3+1)^n$, где n – число анализируемых признаков.

Результаты скрещивания удобно записывать с помощью *фенотипического радикала* – краткой записи генотипа, сделанной на основе фенотипа. Например, запись $A-B-$ означает, что если в генотипе есть хотя бы один доминантный ген из пары аллельных, то независимо от второго гена в фенотипе проявится доминантный признак.

Если проанализировать расщепление по каждой из пар признаков (желтый и зеленый цвет, гладкая и морщинистая поверхность), то получится 12 особей с желтыми (гладкими) и 4 особи с зелеными (морщинистыми) семенами. Их соотношение равно $12:4$, или $3:1$. Следовательно, при дигибридном скрещивании каждая пара признаков в потомстве дает расщепление независимо от другой пары. Это является результатом случайного комбинирования генов (и соответствующих им признаков), что приводит к новым сочетаниям признаков, которых не было у родительских форм. В примере исходные формы гороха имели желтые гладкие и зеленые морщинистые семена, а во втором поколении получены растения не только с сочетанием родительских признаков, но и с новыми сочетаниями – желтыми морщинистыми и зелеными гладкими семенами. Отсюда следует **третий закон Менделя – закон независимого комбинирования признаков**. При скрещивании гомозиготных организмов, анализируемых по двум (или более) парам альтернативных признаков, во втором поколении наблюдается независимое комбинирование генов разных аллельных пар и соответствующих им признаков.

Анализируя результаты расщепления признаков во втором поколении (появление рецессивных гомозигот), Мендель пришел к выводу, что в гетерозиготном состоянии наследственные факторы не смешиваются и не изменяют друг друга. В дальнейшем это представление получило цитологическое обоснование (расхождение гомологичных хромосом при мейозе) и было названо *гипотезой «чистоты гамет»*. Она сводится к двум основным положениям:

- у гибридного организма гены не гибридизируются (не смешиваются), а находятся в чистом аллельном состоянии;
- из аллельной пары в гамету попадает только один ген вследствие расхождения гомологичных хромосом и хроматид при мейозе.

Законы Менделя носят статистический характер (выполняются на большом количестве особей) и являются универсальными, т. е. они прису-

щи всем живым организмам. Для проявления законов Менделя необходимо соблюдение следующих условий:

- гены разных аллельных пар должны находиться в разных парах гомологичных хромосом;
- между генами не должно быть сцепления и взаимодействия, кроме полного доминирования;
- должна быть равная вероятность образования гамет и зигот разного типа, а также равная вероятность выживания организмов с различными генотипами (не должно быть летальных генов).

В основе независимого наследования генов разных аллельных пар лежит генный уровень организации наследственного материала, заключающийся в том, что гены относительно независимы друг от друга. Отклонения от ожидаемого расщепления по законам Менделя вызывают *летальные гены*. Например, при скрещивании гетерозиготных каракульских овец расщепление в F_1 составляет 2:1 (вместо ожидаемого 3:1). Ягнята, гомозиготные по доминантной аллели серой окраски (W), нежизнеспособны и погибают из-за недоразвития рубца желудка:

$$\begin{array}{l} P \ Ww \times Ww \\ G \ (W)(w) \ (W)(w) \\ F_1 \ \underline{WW} \ \underline{Ww} \ \underline{Ww} \ \underline{ww} \end{array}$$

погибают 2:1

Аналогичным образом у человека наследуются *брахидактилия* и *серповидно-клеточная анемия*. Ген брахидактилии (короткие толстые пальцы) – доминантный. У гетерозигот наблюдается брахидактилия, а гомозиготы по этому гену погибают на ранних стадиях эмбриогенеза. У человека имеется ген нормального гемоглобина (HbA) и ген серповидно-клеточной анемии (HbS). Гетерозиготы по этим генам жизнеспособны, а гомозиготы по HbS погибают в раннем детском возрасте (гемоглобин S не способен связывать и переносить кислород).

Затруднения в оценке результатов скрещивания (отклонения от законов Менделя) может вызвать и явление *плейотропии*, когда один ген отвечает за проявление нескольких признаков. Примерами плейотропного действия гена у человека являются *синдромы Марфана* и «*голубых склер*». При синдроме Марфана один ген вызывает развитие "паучьих пальцев", подвывих хрусталика, деформацию грудной клетки, аневризму аорты, высокий свод стопы. При синдроме "голубых склер" у человека наблюдаются голубая окраска склер, ломкость костей и пороки развития сердца.

3.2 Взаимодействие генов

Отклонение от законов Менделя вызывают различные виды взаимодействия генов, обусловленного геномным уровнем организации наследственного материала.

Различают взаимодействия *аллельных и неаллельных* генов.

Взаимодействие аллельных генов

Взаимодействие генов одной аллели называется *внутриаллельным*. Различают: полное доминирование, неполное доминирование, сверхдоминирование, кодоминирование и аллельное исключение.

При **полном доминировании** один ген полностью подавляет проявление другого гена (выполняются законы Менделя); при этом гомо- и гетерозиготы фенотипически неотличимы. Например, ген желтого цвета семян гороха полностью подавляет ген зеленой окраски, а ген карего цвета глаз у человека - ген голубого цвета.

При **неполном доминировании** (промежуточном наследовании) доминантный ген не полностью подавляет проявление рецессивного гена. У гибридов первого поколения наблюдается промежуточное наследование, а во втором поколении расщепление по фенотипу и генотипу одинаково - 1:2:1. Например, если скрестить растения душистого горошка с красными и белыми цветками, первое поколение будет иметь розовые цветки:

	Красные цветки		Белые цветки		Розовые цветки		Розовые цветки
P	AA	x	aa	P(F ₁)	Aa	x	Aa
G	(A)		(a)	G	(A) (a)		(A) (a)
F ₁		Aa		F ₂	AA Aa Aa aa		
		Розовые цветки			Красные Розовые Белые		

При скрещивании гибридов первого поколения (с розовыми цветками) во втором поколении получим соотношение по фенотипу и генотипу 1:2:1. Доминантные гомозиготы (AA) будут иметь красную окраску цветков, гетерозиготы (Aa) – розовую, а рецессивные гомозиготы (aa) – белую. Такое явление объясняется *дозой гена*. Доминантный ген (A) детерминирует синтез красного пигмента, при наличии его рецессивной аллели (a) пигмент не образуется (гомозиготы aa – белые). У доминантных гомозигот (AA) два активных гена детерминируют синтез большего количества пигмента, и растения имеют ярко окрашенные красные цветки. Гетерозиготы содержат только один активный ген (A), у них вырабатывается вдвое меньше пигмента, чем у доминантных гомозигот, и окраска их цветков будет бледно-красная (розовая).

При **сверхдоминировании** доминантный ген в гетерозиготном состоянии проявляет себя сильнее, чем в гомозиготном. У мухи дрозофилы имеется рецессивный летальный ген (a) – гомозиготы (aa) погибают. Мухи,

гомозиготные по гену A (AA), имеют нормальную жизнеспособность, а гетерозиготы (Aa) живут дольше и более плодовиты, чем доминантные гомозиготы. Такое явление объясняется взаимодействием продуктов генной активности.

При **кодоминировании** гены одной аллельной пары равнозначны, ни один из них не подавляет действия другого. Находясь в генотипе, оба проявляют свое действие. Примером кодоминирования является наследование групп крови человека по системам АВО (группа АВ) и MN (группа MN). Четыре группы крови человека по АВО-системе определяются наследованием трех аллелей одного гена: I^O , I^A и I^B (пример множественного аллелизма).

Внутриаллельные взаимодействия наблюдаются и в случае множественных аллелей. *Множественными аллелями* называются аллели, которые представлены в популяции более чем двумя аллельными состояниями. Они возникают в результате многократного мутирования одного и того же локуса (участка) хромосомы. При этом помимо доминантного и рецессивного генов появляются еще и промежуточные аллели, которые по отношению

к доминантному ведут себя как рецессивные, а по отношению к рецессивному – как доминантные.

К разновидностям внутриаллельного взаимодействия генов относится **аллельное исключение**, когда у гетерозиготного организма в одних клетках активна одна аллель, а в других – другая. Например, у человека и млекопитающих каждая плазматическая клетка синтезирует только одну (свою) цепь иммуноглобулинов (антител). Другим примером аллельного исключения является инактивация одной из двух X-хромосом у женского организма. Случайный характер инактивации приводит к выключению функционирования в одних клетках материнской X-хромосомы, а в других – отцовской.

Взаимодействие неаллельных генов

Взаимодействие генов разных аллелей называется *межаллельным*. Различают следующие его виды: комплементарность, эпистаз, полимерию и «эффект положения».

При **комплементарности** присутствие в одном генотипе двух доминантных (рецессивных) генов из разных аллельных пар приводит к появлению нового варианта признака. Различают три разновидности комплементарного взаимодействия генов.

I. Два доминантных неаллельных гена по отдельности не имеют фенотипического проявления, а дополняя друг друга, обуславливают новый вариант признака. Так, при скрещивании двух рас душистого горошка с белыми цветками получаются гибриды с красно-фиолетовыми цветками. Расщепление – в отношении 9:7.

Аналогичный пример – развитие слуха у человека. Для нормального слуха в генотипе человека должны присутствовать доминантные гены из разных аллельных пар – D и E . Ген D отвечает за нормальное развитие

улитки, а ген E – за нормальное развитие слухового нерва. У рецессивных гомозигот dd будет недоразвита улитка, а при генотипе ee – слуховой нерв. Люди с генотипами $D-ee$, ddE - и $ddee$ будут глухими.

У млекопитающих и человека для защиты от вирусов вырабатывается специфический белок интерферон. Его синтез в организме человека обусловлен комплементарным взаимодействием двух неаллельных генов, локализованных в разных (второй и пятой) хромосомах.

Гемоглобин человека содержит 4 полипептидные цепи, каждая из которых кодируется отдельным независимым геном. Следовательно, в синтезе гемоглобина участвуют 4 комплементарных гена.

II. Один из доминантных комплементарных генов имеет фенотипическое проявление, а второй не имеет. Одновременное их присутствие в генотипе обуславливает новый вариант признака. Так у мышей наследуется окраска шерсти агути (в основании и на конце волос – черный пигмент, а в средней части – желтое кольцо). Ген A детерминирует синтез черного пигмента, его аллель a не дает информации для синтеза пигмента. Ген B распределяет пигмент вдоль волоса неравномерно, а его аллель b – равномерно. Расщепление - в соотношении 9:3:4.

III. Каждый из комплементарных генов имеет собственное фенотипическое проявление. Одновременное их присутствие в генотипе обуславливает развитие нового варианта признака. Так наследуется форма гребня у кур. Расщепление - в соотношении 9:3:3:1.

При *эпистазе* доминантный (рецессивный) ген из одной аллельной пары подавляет действие доминантного (рецессивного) гена из другой аллельной пары. Это явление противоположно комплементарности. Подавляющий ген называется *супрессором (ингибитором)*. Различают *доминантный и рецессивный эпистаз*. Примером *доминантного эпистаза* является наследование окраски оперения у кур. Доминантный ген C детерминирует синтез пигмента, а доминантная аллель другого гена I является его супрессором. Расщепление - в соотношении 13:3.

Примером рецессивного эпистаза является «бомбейский феномен». У женщины, получившей от матери аллель I^B , фенотипически определялась 1(0) группа крови. При детальном исследовании было установлено, что действие гена I^B (синтез в эритроцитах антигена B) было подавлено редким рецессивным геном, который в гомозиготном состоянии оказал эпистатическое действие. В проявлении некоторых наследственных болезней обмена веществ (ферментопатий) основную роль играет эпистатическое взаимодействие генов, когда наличие или отсутствие продуктов реализации одного гена препятствует образованию активных ферментов, кодируемых другим геном.

При *полимерии* гены из разных аллельных пар влияют на степень проявления одного и того же признака. Полимерные гены принято обозначать одной буквой латинского алфавита с цифровыми индексами, напри-

мер $A_1A_1A_2A_2a_3a_3$ Признаки, детерминируемые полимерными генами, называются *полигенными* (мультифакториальными). Таким образом у животных и человека наследуются многие количественные и некоторые качественные признаки: рост, масса тела, величина артериального давления, цвет кожи и др. Степень проявления этих признаков зависит от количества доминантных генов в генотипе (чем их больше, тем сильнее выражен признак) и в значительной мере от влияния условий среды. У человека может наблюдаться предрасположенность к различным заболеваниям: гипертонической болезни, ожирению, сахарному диабету, шизофрении и др. Данные признаки при благоприятных условиях среды могут и не проявиться или быть слабо выраженными. Это отличает полигенно-наследуемые признаки от моногенных. Изменяя условия среды и проводя профилактические мероприятия, можно снизить частоту и степень выраженности некоторых мультифакториальных заболеваний. Суммирование «доз» полимерных генов (*аддитивное действие*) и влияние среды обеспечивают существование непрерывных рядов количественных изменений. Пигментация кожи у человека определяется пятью или шестью полимерными генами. У коренных жителей Африки преобладают доминантные аллели, у представителей европеоидной расы - рецессивные. Мулаты являются гетерозиготами и имеют промежуточную пигментацию. У родителей мулатов рождаются как белые, так и чернокожие дети. Минимальное количество полимерных генов, при котором проявляется признак, называется *пороговым эффектом*.

Под «*эффектом положения*» понимают взаимное влияние генов разных аллелей, занимающих близлежащие локусы одной хромосомы. Оно проявляется в изменении их функциональной активности. Резус-принадлежность человека определяется тремя генами, расположенными в коротком плече первой хромосомы на близком расстоянии друг от друга (тесно сцепленными). Каждый из них имеет доминантную и рецессивную аллели (C, D, E и c, d, e). Организмы с набором генов CDE/cDe и CDe/cDE генетически идентичны (у них общий баланс генов одинаковый). Однако у лиц с первой комбинацией генов образуется много антигена E и мало антигена C , а у лиц со второй комбинацией – наоборот, мало антигена E и много антигена C . Близкое соседство аллели E с аллелью C (первый случай) снижает функциональную активность последней.

3.3 Сцепленное наследование

В 1908 г. У. Сэттон и Р. Пеннет обнаружили отклонения от свободного комбинирования признаков согласно третьему закону Менделя. В 1911–1912 гг. Т. Морган описал явление **сцепления генов** – совместной передачи группы генов из поколения в поколение. Опыты проводились на мухах дрозофилах с учетом двух пар альтернативных признаков – серый и черный цвет тела, нормальные и короткие крылья. При скрещивании гомо-

зиготных особей с серым телом и нормальными крыльями и особей с черным телом и короткими крыльями получено единообразие первого поколения, особи которого имели доминантные признаки:

P BBVV x bbvv

G BV bv

F₁ BbVv

BBVV – серое тело, нормальные крылья, гомозиготы

Bbvv – черное тело, коричневые крылья, гомозиготы

BbVv – черное тело, коричневые крылья, гетерозиготы

Для выяснения генотипа гибридов первого поколения Морган провел анализирующее скрещивание. Он скрестил рецессивную гомозиготную самку с дигетерозиготным самцом (I), затем провел реципрокное скрещивание (II):

(I) *P bbvv x BbVv*

G bv BV bv

F₁ BbVv bbvv

50% 50%

(II) *P BbVv x bbvv*

G BV Bv bv bv bv

F₁ BbVv Bbvv bbVv bbvv

41,5% 8,5% 8,5% 41,5%

При свободном комбинировании генов, согласно третьему закону Менделя, в поколении I и II-го скрещивания должны были появиться мухи четырех разных фенотипов (по 25%) (рис. 12, а).

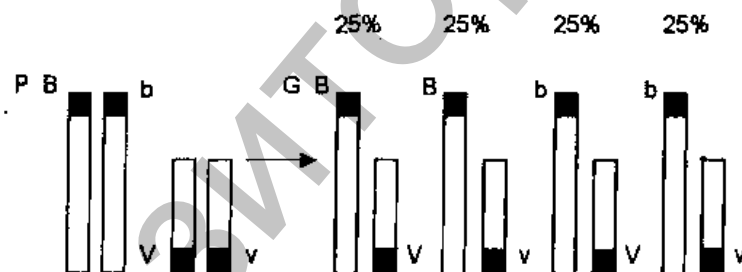


Рис. 12, а. Схема свободного комбинирования генов

При I скрещивании Морган получил мух только двух фенотипов (по 50%) с признаками родителей. Он пришел к выводу, что гены, детерминирующие цвет тела и длину крыльев, локализованы в одной хромосоме и передаются вместе, т.е. сцепленно. Объясняется это явление схемой, приведенной на рис. 12,б.

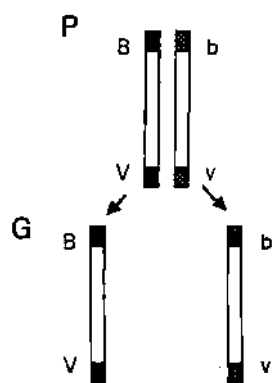


Рис. 12, б. Схема образования гамет при полном сцеплении

Одна из пары гомологичных хромосом содержит 2 доминантных гена (BV), а другая – 2 рецессивных (bv). В процессе мейоза одна хромосома (с генами BV) попадет в одну гамету, а другая (с генами bv) – в другую. Таким образом, у дигетерозиготного организма образуется не 4, а только 2 типа гамет, и потомки будут иметь такое же сочетание признаков, что и родители.

Явление, при котором гены, локализованные в одной хромосоме, всегда передаются вместе, называется **полным сцеплением**

При изучении результатов II скрещивания было обнаружено нарушение полного сцепления генов. Если дигетерозиготную самку мухи дрозофилы скрестить с рецессивным самцом, то получают 4 разновидности фенотипов потомков: 41,5% с серым телом и длинными крыльями, 41,5% с черным телом и короткими крыльями и по 8,5% гибридных форм – с серым телом и короткими крыльями и с черным телом и длинными крыльями.

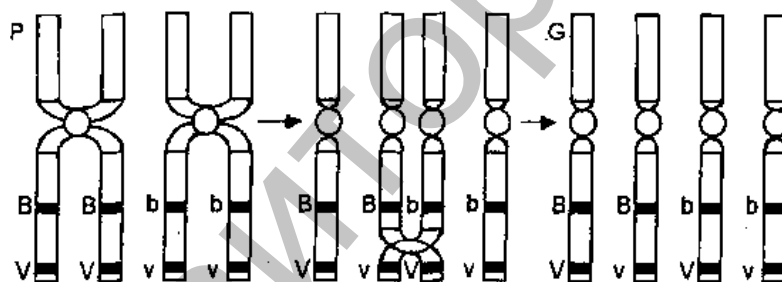


Рис. 13. Схема образования гамет при кроссинговере

В данном случае сцепление оказывается **неполным**, т.е. происходит рекомбинация генов, локализованных в одной хромосоме. Это объясняется **кроссинговером** – обменом участками гомологичных хроматид в процессе конъюгации хромосом в профазе мейоза I. Каждая из хроматид попадает в отдельную гамету. Образуется 4 типа гамет, но в отличие от свободного комбинирования их процентное соотношение будет неравным, так как кроссинговер происходит не всегда (рис. 13). *Сила сцепления между генами (частота кроссинговера)* зависит от расстояния между ними: чем больше расстояние, тем меньше сила сцепления и тем чаще может происходить кроссинговер. *Расстояние между генами* определяется в процентах кроссинговера. За единицу его берется 1% кроссинговера, а сама единица названа **морганидой** (в честь Моргана).

Гаметы, в которые попали хроматиды, не претерпевшие кроссинговера, называются *некроссоверными*; их обычно больше. Гаметы, в которые попали хроматиды, претерпевшие кроссинговер, называются *кроссоверными*; их обычно меньше.

Если исследуемые гены расположены в разных парах хромосом, происходит их свободное комбинирование согласно третьему закону Менделя. При анализирующем скрещивании получается равное количество потомков с различными сочетаниями признаков. Если исследуемые гены локализованы в одной паре гомологичных хромосом и происходит кроссинговер, мы также получим потомков с различными сочетаниями признаков, но количество их будет неравным (рекомбинантных, или кроссоверных, особей будет меньше). Если исследуемые гены локализованы в одной паре гомологичных хромосом и кроссинговер не происходит, то гибридные формы не образуются и потомки будут иметь такое же сочетание признаков, как у родителей. Кроссинговер при образовании гамет происходит у особей обоего пола большинства растений и животных, за исключением самца мухи дрозофилы и самки тутового шелкопряда.

Гены, локализованные в одной хромосоме, передаются вместе (сцепленно) и составляют одну группу сцепления. Так как в гомологичных хромосомах локализованы аллельные гены, то группу сцепления составляют две гомологичные хромосомы и количество групп сцепления равно количеству пар хромосом (или гаплоидному их числу). Так, у мухи дрозофилы 8 хромосом – 4 группы сцепления, у человека 46 хромосом – 23 группы сцепления.

В 1911 г. Т. Морган сформулировал *основные положения хромосомной теории наследственности*:

1. Гены расположены в хромосомах линейно в определенных локусах. Аллельные гены занимают одинаковые локусы в гомологичных хромосомах.

2. Гены, расположенные в одной хромосоме, образуют группу сцепления; число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом.

3. Между гомологичными хромосомами возможен обмен аллельными генами (кроссинговер).

4. Процент кроссинговера пропорционален расстоянию между генами; единица расстояния – морганида – равна 1% кроссинговера.

Зная расстояние между генами, можно построить карту хромосомы. Генетическая карта хромосомы представляет собой отрезок прямой, на котором схематически обозначен порядок расположения генов и указано расстояние между ними в морганидах. Она строится на основе результатов анализирующего скрещивания (рис. 14).

Цитологическая карта хромосомы представляет собой фотографию или точный рисунок хромосомы, на котором отмечается последовательность расположения генов. Ее строят на основе сопоставления результатов анализирующего скрещивания и хромосомных перестроек.

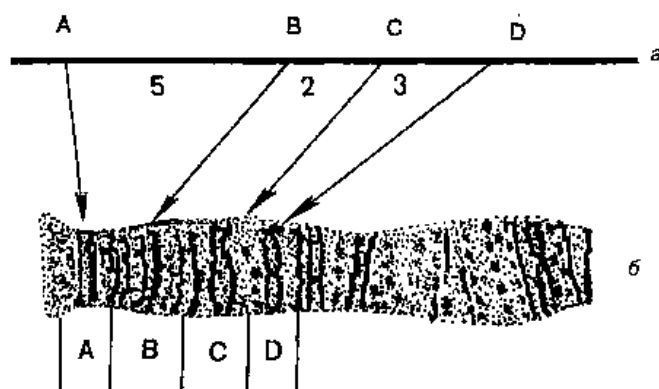


Рис. 14. Схемы генетической (а) и цитологической (б) карт хромосом

Например, если хромосома с доминантными генами будет последовательно терять отдельные локусы (при воздействии на нее мутагенов), то в гетерозиготе начнут проявляться рецессивные признаки. Порядок их появления будет указывать на последовательность расположения генов.

Картирование хромосом человека проводится с использованием методов гибридизации соматических клеток и ДНК. В настоящее время во многих странах продолжает разрабатываться единая международная программа «Геном человека». Научный проект «Геном человека» был начат в США в 1988 г. по инициативе лауреата Нобелевской премии Джеймса Уотсона, а в России – в 1989 г, по инициативе академика Александра Александровича Баева.

Международную научную программу «Геном человека» сравнивают по масштабам финансирования с космическими проектами, а по научной значимости для биологии - с открытием периодического закона для химии. Это самый крупный биологический научный проект за все время существования науки, привлекающий постоянное внимание общества.

На сегодняшний день прочитано около трех миллиардов нуклеотидов, в которых обнаружены десятки тысяч генов. Кроме анализа структуры генов, проводится их картирование и составляется карта хромосом человека. При расшифровке генома обращается внимание на гены, определяющие тяжелые наследственные заболевания. Важной задачей программы «Геном человека» является накопление информации о генах, играющих ключевую роль в жизни человека.

Одновременно с анализом генома человека генетики приступили к прочтению геномов животных. В декабре 2002 г. опубликованы результаты расшифровки генома мыши. Существует список видов, стоящих в очереди на расшифровку генома. В этой очереди – лошадь, корова, собака, курица, шимпанзе, макака-резус, дрозофила, пчела, морской еж, рис, кукуруза, 15 видов грибов, инфузории. Появление новых препаратов станет результатом расшифровки генома самого смертельного малярийного паразита и москита, являющегося его переносчиком.

ТЕМА 4

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ ОРГАНИЗМОВ

Генетика изучает не только явление наследственности, но и явление изменчивости. **Изменчивость** – это свойство живых организмов изменяться под действием факторов внешней и внутренней среды, которое выражается в приобретении новых и утрате старых признаков. Изменчивость обеспечивает разнообразие признаков и свойств у особей и групп особей любой степени родства.

Причины изменчивости могут быть разные: разнообразие генотипов, разнообразие условий среды, определяющие разнообразие в проявлении признаков у организмов с одинаковыми генотипами.

В современной биологии различают два типа изменчивости: *генотипическую* (наследственную) и *фенотипическую* (ненаследственную). Генотипическая изменчивость бывает комбинативной и мутационной. Фенотипическая (ненаследственная) изменчивость обеспечивает изменения в фенотипе и бывает модификационной и онтогенетической.

Такое деление считают условным, так как не учитывается в достаточной степени характер реакций генотипа и их фенотипическая выраженность. Судить о происшедшем изменении можно лишь по фенотипу, т.е. по изменению признаков и свойств организма. Следовательно, изменения фенотипа происходят и при наследственной и при ненаследственной изменчивости. Кроме того, генотипическая изменчивость предполагает изменение генотипа, которое обуславливает фенотипические нарушения. Однако генетический контроль обязателен при обоих типах изменчивости; различия заключаются лишь в характере изменения состояния генотипа. При наследственной изменчивости происходят изменения сочетания генов генотипа (появляются новые комбинации их и хромосом) либо нарушается структура гена. При ненаследственной изменчивости структура генотипа не меняется, но может подавляться или усиливаться функциональная способность генов, изменяться характер, доминирования и т. д.

Формирование различных типов изменчивости является следствием взаимодействия внешней среды, генотипа и фенотипа. Это можно представить в виде следующей схемы (2).

4.1 Ненаследственная изменчивость

Ненаследственная (фенотипическая) изменчивость – это тип изменчивости, отражающий изменения фенотипа под действием условий внешней среды, не затрагивающих генотип. Степень ее выраженности может определяться генотипом. Фенотипические различия у генетически тождественных особей, возникающие вследствие воздействия факторов внешней

среды, называются **модификациями**. Различают возрастные, сезонные и экологические модификации. Они сводятся к изменению степени выраженности признака. Нарушения структуры генотипа при них не происходит.

Возрастные (онтогенетические) модификации выражаются в виде постоянной смены признаков в процессе развития особи. У человека в процессе развития наблюдаются модификации морфофизиологических и психических признаков. К примеру, ребенок не сможет правильно развиваться и физически и интеллектуально, если в раннем детстве на него не будут оказывать влияние нормальные внешние и социальные факторы. Долгое пребывание ребенка в социально неблагополучной среде может вызвать необратимый дефект его интеллекта.

Схема 2

Реакции генотипа и фенотипа на воздействия внешней среды



Онтогенетическая изменчивость, как и сам онтогенез, детерминирована генотипом, где закодирована программа развития особи. Однако особенности формирования фенотипа в онтогенезе обусловлены взаимодей-

ствием генотипа и среды. Под влиянием необычных внешних факторов могут происходить отклонения в формировании нормального фенотипа.

Сезонные модификации особей или целых популяций проявляются в виде генетически детерминированной смены признаков, (например, изменение окраски шерсти, появление подпушка у животных), происходящей в результате сезонных изменений климатических условий. Например, при высоких температурах у кролика развивается белая окраска шерсти, а при низких – темная. У сиамских котов в зависимости от сезона года палевая окраска шерсти сменяется на темно-палевую и даже коричневую.

Экологические модификации представляют собой адаптивные изменения фенотипа в ответ на изменение условий среды. Экологические модификации фенотипически проявляются в изменении степени выраженности признака. Они могут возникать на ранних стадиях развития и сохраняться в течение всей жизни особи. Примерами могут служить крупные и мелкие экземпляры растений, выращенные на почвах, содержащих разное количество питательных веществ; низкорослые и слабожизнеспособные особи у животных, развивающиеся в плохих условиях и не получающие достаточного количества необходимых для жизни питательных веществ; число лепестков у цветков печеночницы, поповника, лютика, количество цветков в соцветии у растений и т.д.

Экологические модификации затрагивают количественные (количество лепестков в цветке, потомства у животных, масса животных) и качественные (цвет кожи у человека под влиянием ультрафиолетовых лучей) признаки.

Экологические модификации обратимы и со сменой поколений при условии изменения внешней среды могут не проявиться. Например, потомство низкорослых растений на хорошо удобренных почвах будет нормальной высоты; у человека с кривыми ногами вследствие рахита бывает вполне нормальное потомство. Если же в ряду поколений условия не меняются, степень выраженности признака в потомстве сохраняется то ее принимают за стойкий наследственный признак (длительные модификации). При изменении условий развития длительные модификации не наследуются. Предполагалось, что от хорошо дрессированных животных потомство получается с лучшими «актерскими» данными, чем от недрессированных. Потомство дрессированных животных действительно легче поддается воспитанию, но объясняется это тем, что оно наследует не приобретенные родительскими особями навыки, а способность к дрессировке, обусловленную наследуемым типом нервной деятельности.

В большинстве случаев модификации носят *адекватный* характер, т.е. степень выраженности признака находится в прямой зависимости от вида и продолжительности действия того или иного фактора. Так, улучшение содержания скота способствует увеличению живой массы животных, плодовитости, удоя и жирности молока. Модификации носят *приспособительный, адаптивный* характер. Это означает, что в ответ на изменившиеся условия среды у особи проявляются такие фенотипические изменения,

которые способствуют ее выживанию. Примером служит содержания эритроцитов и гемоглобина у лиц, оказавшихся высоко над уровнем моря. Но, приспособительны не сами модификации, а способность организма изменяться в зависимости от условий среды.

Одним из основных свойств модификаций является их *массовость*. Она обуславливается тем, что один и тот же фактор вызывает примерно одинаковое изменение у особей, сходных генотипически.

Модификационная изменчивость вызывается внешними факторами, но предел ее и степень выраженности признака контролируются генотипом. Так, однайцевые близнецы сходны фенотипически и даже одинаково реагируют на разные условия (например, чаще всего переносят одни и те же заболевания). Но среда существенно влияет на формирование признаков. К примеру, у однайцевых близнецов веснушки проявляются в разной степени в различных климатических условиях. У животных резкое ухудшение пищевого рациона может привести к похуданию одних и к смерти других особей. У человека при одинаково усиленном питании резко прибавит в массе тела гиперстеник, в меньшей степени – нормастеник, масса же астеника может вообще не измениться. Это свидетельствует о том, что генотип контролирует не только возможность организма изменяться, но и ее пределы. Предел модификации называется ***нормой реакции***. Именно норма реакции, а не сами модификации, наследуется, т.е. наследуется способность к развитию того или иного признака. Норма реакции – это конкретная количественная и качественная характеристика генотипа, т.е. определенное сочетание генов в генотипе и характер их взаимодействия. К числу генных сочетаний и взаимодействий относят:

- полигенную детерминацию признаков, когда часть полигенов, контролирующих развитие количественного признака, в зависимости от условий может переходить из гетерохроматинового состояния в эухроматиновое и обратно (предел модификации в данном случае определяется количеством полигенов в генотипе);
- смену доминирования у гетерозигот при изменении внешних условий;
- различные типы взаимодействия неаллельных генов;
- экспрессивность мутации.

Различают признаки с *широкой* (масса, урожайность и т.д.), *узкой* (например, процент жира в молоке, количество птенцов у птиц, содержание белков в крови у человека) и *однозначной нормой реакции* (большинство качественных признаков: масть животных, цвет волос и глаз у человека и др.).

Иногда особи того или иного вида подвергаются влиянию таких вредных факторов, с которыми он не сталкивался в процессе эволюции, а токсичность их настолько велика, что исключает возможность модификационной изменчивости организма, определяемой нормой реакции. Такие агенты могут оказаться летальными, или их действие ограничивается индустрированием уродств развития. Уродства, или аномалии, развития называют морфозами. ***Морфофозы*** – это различные нарушения формообразова-

тельных процессов в период морфогенеза, приводящие к резкому изменению морфологических, биохимических, физиологических признаков и свойств организма. Примером морфозов служат дефекты развития крыльев и конечностей у насекомых, уродства раковины у моллюсков, уродства физического строения млекопитающих. Примером морфозов у человека является рождение, детей без конечностей, с непроходимостью кишечника, опухолью верхней губы, принявшее характер почти эпидемии в 1961 г. в ФРГ и некоторых странах Западной Европы и Америки. Причиной уродств послужило то, что матери в первые три месяца беременности принимали в качестве успокоительного препарата талидомид. Известен еще ряд веществ (тератогены, или морфогены), вызывающих уродства развития у человека. К ним относятся хинин, галлюциноген ЛСД, наркотики, алкоголь. Морфозы являются новыми, не имеющими исторической базы реакциями организма на необычные вредные факторы среды. Фенотипически они резко отличаются от модификаций: если *модификация* – это изменение степени выраженности признака, то *морфоз* – это резко измененный, нередко качественно новый признак.

Морфозы возникают при воздействии вредных агентов (морфогенов) на ранние процессы эмбрионального развития. Эмбриогенез подразделяется на ряд этапов, в течение которых осуществляется дифференциация и рост определенных органов и тканей. Развитие признака начинается коротким периодом, получившим название «критического». В этот период организм отличается высокой чувствительностью и снижением репаративных (восстановительных) возможностей. В случае воздействия морфогенов в критические периоды обычный путь развития зачатка изменяется, так как при этом происходит индуцированная репрессия генов, отвечающих за его формирование. Развитие того или иного органа как бы перескакивает с одного пути на другой. Это приводит к отклонениям от нормального развития фенотипа и к формированию уродств. Нарушения эмбриогенеза иногда носят специфический характер, так как их фенотипическое выражение зависит от стадии развития организма в момент воздействия. Самые разные токсические агенты могут вызывать одинаковые или сходные аномалии, если на организм воздействовать в строго определенный период развития, когда повышена чувствительность соответствующих тканей и органов. Некоторые морфогены (химические вещества) в силу своих структурных особенностей могут вызвать специфические морфозы в результате избирательного воздействия в тот или иной период развития.

Морфозы не носят приспособительного характера, поскольку реакция организма на индицирующие их факторы обычно бывает неадекватной. Частота индуцированных морфозов и чувствительность организмов при этом к вредным агентам-морфогенам контролируется генотипом и различна у разных особей одного и того же вида.

Морфозы фенотипически часто сходны с мутациями и в таких случаях носят название *фенокопий*. Механизмы возникновения мутаций и фенокопий различны: мутация является следствием изменения структуры гена, а фенокопия – результатом нарушения реализации наследственной инфор-

мации. Фенокопии могут возникать и вследствие подавления функции определенных генов. В отличие от мутаций, они не наследуются.

4.2 Наследственная изменчивость

Генотипическая (наследственная) изменчивость – это наследственные изменения признаков организма, определяемые генотипом и сохраняемые в ряду поколений. Она представлена двумя видами – комбинативной и мутационной. Генотипическая изменчивость имеет следующие свойства:

- передается по наследству;
- носит индивидуальный характер, т.е. наблюдается у отдельных особей;
- неадекватна условиям среды, т.е. может быть нейтральной, вредной или полезной.
- возникает скачкообразно и может привести к образованию новых особей, популяций, видов или гибели отдельных особей.

Изменчивость, обусловленная только за счет образования новых комбинаций аллелей вследствие кроссинговера в мейозе и рекомбинации генов, называется **комбинативной**. Комбинация генов при наличии взаимодействия между ними может привести к появлению новых признаков или к новому их сочетанию. Комбинативная изменчивость наследуется согласно правилам Менделя. Комбинативная изменчивость – важнейший источник бесконечно большого наследственного разнообразия, которое наблюдается у живых организмов. В основе комбинативной изменчивости лежит половое размножение живых организмов, вследствие которого возникает огромное разнообразие генотипов. Число генов у каждого организма исчисляется тысячами, поэтому комбинирование генов при половом размножении приводит к формированию нового уникального генотипа и фенотипа. У любого ребенка можно обнаружить признаки, типичные для его матери и отца. Тем не менее даже среди близких родственников не найти двух абсолютно одинаковых людей. Исключение составляют однояйцевые близнецы, степень идентичности которых очень велика. Причина такого разнообразия – комбинативная изменчивость. Основные ее источники:

- независимое расхождение хромосом в мейозе при созревании половых клеток;
- рекомбинация генов при кроссинговере в первом делении мейоза, т.е. образование кроссоверных хромосом;
- случайное сочетание генов материнской и отцовской гамет при оплодотворении.

Мутационная изменчивость обуславливается не перекомбинацией генов, а нарушением их структуры. О возможности мутаций говорил еще Ч. Дарвин, называя их неопределенной изменчивостью. Он обратил внимание на внезапность их появления. Сам термин «мутация» был предло-

жен в 1889 г. Г. де Фризом. Ш. Ауэрбах (1978 г.) в развитии теории мутаций различает несколько периодов:

- Первый период длился с 1900 по 1927 г. Была сформулирована теория мутаций, сложились основные представления о их природе и частоте возникновения. В 1927 г. Г. Меллер ввел методы количественной оценки скорости мутационного процесса.

- Второй период начался, когда ряд исследователей обнаружили мутагенное действие рентгеновских лучей (1925–1927 гг.) и для объяснения его механизма была создана общая теория мутаций – «теория мишени».

- Незадолго до второй мировой войны наступил третий период развития мутационной теории. Он ознаменовался открытием химического мутагена. В этот период для экспериментального анализа мутационного процесса в качестве объектов исследования стали использовать микроорганизмы.

- Четвертый период развития мутационной теории связывают с открытием Уотсоном и Криком структурной модели ДНК (1953 г.). В это время преобладали исследования, посвященные химической характеристике нуклеиновых кислот, что позволило разрешить главную проблему мутагенеза – вскрыть молекулярный механизм мутаций.

- С 1965 г. начался пятый период в изучении мутагенеза. Существенной чертой его явилась оценка мутации как общебиологического процесса. Центральной задачей исследований в области мутационной теории является проблема репарации – восстановления мутационных повреждений.

4.3 Мутационная изменчивость

Мутация – это скачкообразное, устойчивое изменение генетического материала под влиянием факторов внешней или внутренней среды, передающееся по наследству. Организм, наследственно измененный в результате мутации, называется **мутантом**. В 1901 г. Хуго Де Фриз ввел в науку термин «мутация» и создал мутационную теорию, а Т. Морган с 1910 г. начал изучать мутации у дрозофилы.

К причинам мутации относятся:

1. Спонтанные ошибки при репликации ДНК и транскрипции РНК в клетках, нарушение расхождения хромосом при клеточном делении.

2. Действие физических факторов: ионизирующая радиация, гамма, рентгеновские и ультрафиолетовые лучи.

3. Действие химических соединений, используемых в сельском хозяйстве (гербициды и пестициды), в медицине в качестве лекарств и антисептиков (антибиотики, формалин и др.), в производстве (консерванты продуктов, тяжелые металлы: Pb, Hg, Си и др.).

4. Проникновение в организм биологических объектов (вирусов, бактерий, простейших), способных вызывать нарушение структуры ДНК.

Факторы среды, вызывающие мутации, называются **мутагенами**.

Свойства мутаций (основные положения мутационной теории):

1. Возникают внезапно, скачкообразно, без всяких переходов, не образуют непрерывных рядов (не группируются вокруг среднего значения признака).

2. Передаются по наследству.

3. Ненаправлены, т.е. мутировать может любая часть генотипа, что приводит к изменению признаков в разных направлениях.

4. Редкие события (частота мутаций зависит от числа генов: чем больше генов, тем выше частота мутаций) – 1 на 100 000-1 000 000.

5. Затрагивают в основном рецессивные гены (у гетерозигот находятся в скрытом состоянии, образуя резерв наследственной изменчивости).

6. Одни и те же мутации могут возникать повторно.

Процесс образования мутации называется **мутагенезом**, а факторы, их вызывающие, – **мутагенами**. Мутагены первоначально воздействуют на генетический материал особи, вследствие чего может измениться фенотип. Это могут быть экзомутагены (факторы внешней среды) и эндомутагены (продукты метаболизма самого организма).

Мутагенные факторы подразделяют на: *физические, химические и биологические*.

К *физическим мутагенам* относятся различные виды излучений (преимущественно ионизирующие – альфа-, бета- и гамма-лучи, ультрафиолетовые лучи), температура, влажность и др. Механизмы их действия:

- 1) нарушение структуры генов и хромосом;
- 2) образование свободных радикалов, вступающих в химическое взаимодействие с ДНК;
- 3) разрушение нитей ахроматинового веретена деления;
- 4) образование *димеров* – соединение между собой («сшивки») соседних пириимидиновых оснований одной цепи ДНК (чаще Т-Т).

К *химическим мутагенам* относятся:

- природные органические и неорганические вещества (нитриты, нитраты, алкалоиды, гормоны, ферменты и др.);
- продукты промышленной переработки природных соединений (угля, нефти);
- синтетические вещества, ранее не встречавшиеся в природе (пестициды, инсектициды, пищевые консерванты, моющие средства, дезодоранты);
- лекарственные препараты, которые могут провоцировать врожденные пороки развития (иммуносупрессанты, некоторые антибиотики, наркотические вещества, синтетические кортикостероиды и др.).

Химические мутагены обладают большой проникающей способностью, вызывают преимущественно генные мутации и действуют в период репликации ДНК. Механизм их действия:

- 1) дезаминирование и алкилирование нуклеотидов;
- 2) замена азотистых оснований их аналогами;
- 3) ингибция синтеза предшественников нуклеиновых кислот и др.

К *биологическим мутагенам* относятся:

- вирусы (краснухи, кори, гриппа);
- невирусные паразитарные агенты (микоплазмы, бактерии);
- продукты метаболизма паразитов (токсоплазмы).

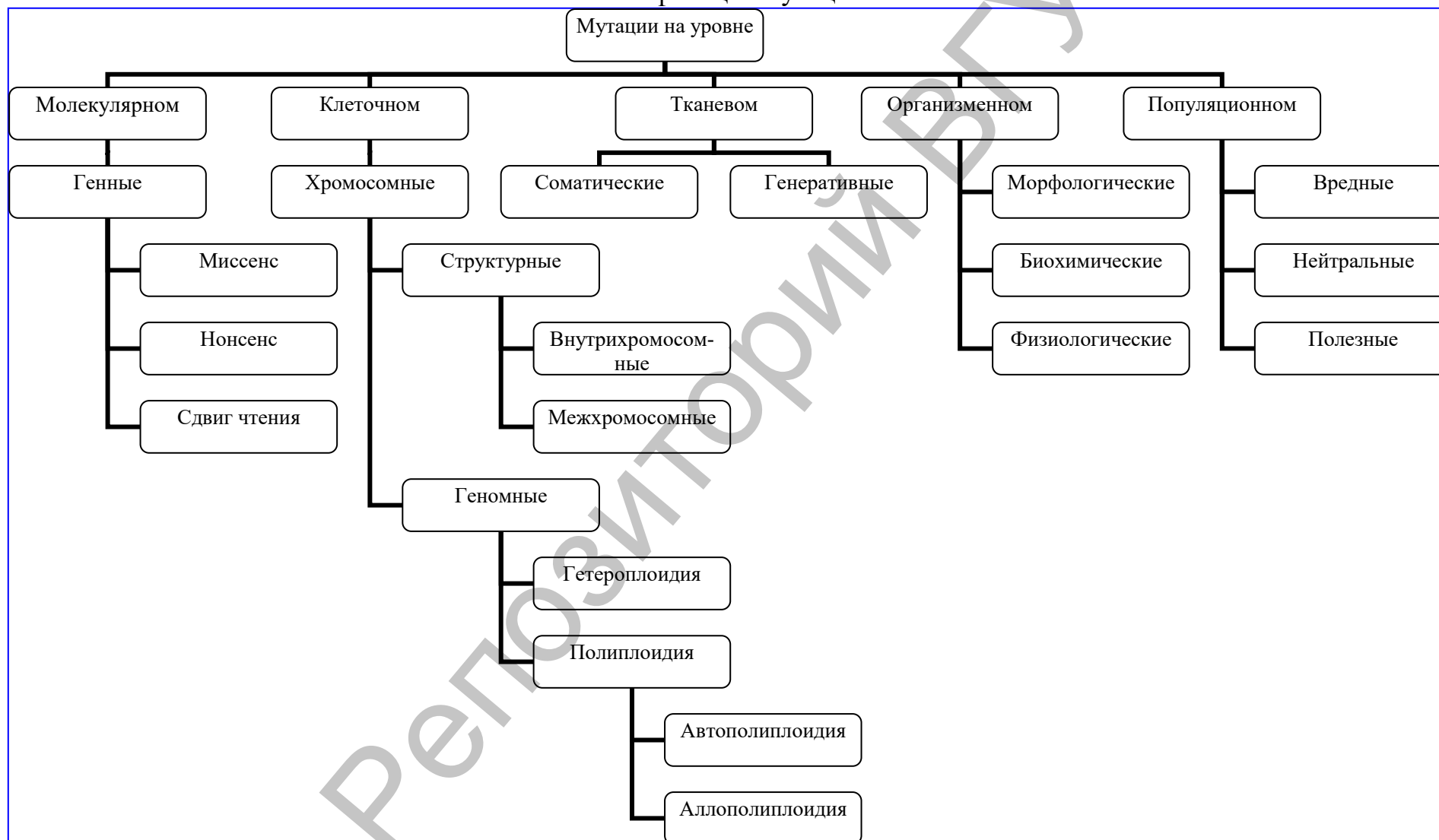
Невирусные и вирусные агенты могут быть причиной инфекционного мутагенеза. Они способны нарушить течение митоза, вызвать разрывы хромосом и хроматид, встроить свою ДНК в ДНК клеток хозяина. Продукты жизнедеятельности паразитов – возбудителей болезней могут действовать как химические мутагены.

Супермутагены – это факторы, чаще химической природы, повышающие частоту мутаций в сотни – десятки тысяч раз (например, колхицин, этиленмин, иприт). Они используются для получения индуцированных мутаций в селекции.

4.4 Классификация мутаций

Мутационная изменчивость проявляется в фенотипе, и лишь по наличию качественно новых признаков и свойств организма можно предполагать ее возникновение. Изменения фенотипа вызываются нарушением наследственных структур, которое обуславливается влиянием различных факторов внешней среды. То есть, внешняя среда, воздействуя на генотип, вызывает его структурные изменения, приводящие к формированию новых признаков и свойств организма. Поэтому, исследование мутаций проходило с разных позиций: с точки зрения характера изменений в генотипе, локализации их в различных клетках и тканях, фенотипического выражения и эволюционной роли мутаций, а также с точки зрения природы причинного фактора. Существует много классификаций мутаций. Наиболее удобна классификация, разработанная польским исследователем С. Мушинским в 1972 г. Она дает представление о мутации на молекулярном и цитологическом уровнях, о ее локализации в клетках и тканях, о фенотипическом проявлении и судьбе в популяции (схема 3), вызывает его структурные изменения, приводящие к формированию новых признаков и свойств организма. Поэтому, исследование мутаций проходило с разных позиций: с точки зрения характера изменений в генотипе, локализации их в различных клетках и тканях, фенотипического выражения и эволюционной роли мутаций, а также с точки зрения природы причинного фактора. Существует много классификаций мутаций. Наиболее удобна классификация, разработанная польским исследователем С. Мушинским в 1972 г. Она дает представление о мутации на молекулярном и цитологическом уровнях, о ее локализации в клетках и тканях, о фенотипическом проявлении и судьбе в популяции (схема 3).

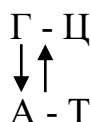
Классификация мутаций



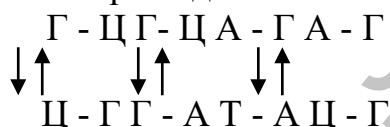
Молекулярный механизм мутаций

Мутации, связанные с изменением структуры молекулы ДНК, называются *генными*. Они представляют собой выпадение или вставку одного, или нескольких азотистых оснований, либо то и другое одновременно, а также замену азотистых оснований. Последние описаны Э. Фризом (1963). Он различал два типа замен: транзиции и трансверзии.

При *транзиции* одно пуриновое или пиримидиновое основание заменяется соответственно другим пуриновым или пиримидиновым основанием:



Трансверзии встречаются чаще транзиций. При *трансверзии* пуриновое основание заменяется пиримидиновым и наоборот:



Все генные мутации приводят к изменению смысла кодона и к нарушению считывания информации в цепи ДНК. Различают три типа таких изменений.

- *Миссенс-мутации*, т.е. мутации, изменяющие смысл кодона, вследствие чего в белковую молекулу в момент ее синтеза вставляется другая аминокислота.
- *Нонсенс-мутации* – образование бессмысленных кодонов, не кодирующих никакой аминокислоты (УАА – охра-мутация; УАГ – амбер, или янтарная мутация; УГА – опал-мутация). Такие мутации приводят к обрыву чтения генетического текста и прекращению синтеза молекулы белка.

Миссенс- и нонсенс-мутации обычно происходят при замене азотистых оснований. К изменению смысла кодонов приводят и выпадения или вставки азотистых оснований. Все эти мутации возникают спонтанно и могут быть вызваны любыми мутагенными факторами среды.

- *Мутации сдвига чтения* наблюдаются при выпадении или вставке нуклеотидов в цепи ДНК и вызывают смещение чтения генетического кода. При этом образуются бессмысленные кодоны, на которых чтение прерывается.

Хромосомные мутации. В клетке под обычным световым микроскопом можно рассмотреть хромосомные мутации, или абберрации. Они являются более грубыми нарушениями наследственных структур, чем генные, и касаются структуры и количества хромосом в клеточном наборе.

Структурные хромосомные мутации связаны с нарушением целостности структуры хромосомы, групп сцепления генов, с процессом ее фрагментации. Эти мутации бывают двух типов:

- *внутрихромосомные*, изменяющие порядок расположения генов в хромосоме;

- межхромосомные, заключающиеся во взаимном обмене фрагментов хромосом.

Для формирования структурной мутации требуются два и более разрыва хромосомы. Различают хромосомные и хроматидные aberrации. Если разрыв затрагивает одну хроматиду, перестройка называется хроматидной, но после репликации она может стать хромосомной.

1. К внутривхромосомным перестройкам относятся делеции, дупликации, инверсии и инсерции.

- *Делеция* – это потеря (нехватка) среднего участка хромосомы вследствие ее разрыва в двух точках (*частичная моносомия*). Если происходит отрыв дистального (концевого) фрагмента, нехватка называется *дефиценсом*. Делеция практически любой части хромосомы может нарушить эмбриональное развитие и проявиться множественными врожденными пороками. Например, делеция участка короткого плеча 5-й (*5p-*) хромосомы у человека приводит к развитию синдрома «кошачьего крика» (недоразвитие гортани, задержка умственного развития, пороки сердца и др.). При делеции терминальных участков обоих плеч хромосомы (удаляются теломеры) часто наблюдается замыкание оставшейся структуры в кольцо - образование *кольцевых хромосом*.

- *Дупликация* – (*частичная трисомия*) – удвоение участка хромосомы. Примером может служить синдром трисомии по короткому плечу 9-й хромосомы (*9p+*) у человека, проявляющийся умственной отсталостью, задержкой роста, микроцефалией и другими пороками.

- *Инверсия* – отрыв участка хромосомы, поворот его на 180° и прикрепление к месту отрыва. При этом наблюдается нарушение порядка расположения генов.

2. Межхромосомные перестройки происходят между нехомологичными хромосомами.

Транслокация – это обмен сегментами между нехомологичными хромосомами. Различают:

- *реципрокные транслокации*, когда две хромосомы обмениваются сегментами;

- *нереципрокные*, когда сегменты одной хромосомы переносятся на другую;

- *робертсоновские*, когда две акроцентрические хромосомы соединяются своими центромерными районами.

Иногда может происходить поперечный, а не продольный разрыв хроматид в области центромер; в этом случае образуются *изохромосомы*, представляющие собой зеркальное отображение двух одинаковых плеч (длинных или коротких).

При одностороннем переносе фрагмента одной хромосомы на другую возникает *нереципрокная транслокация*. Грубые транслокации могут привести к резкому снижению жизнеспособности клетки и организма в целом.

Мутации, происходящие вследствие изменения количества хромосом, составляют группу **количественных хромосомных мутаций** или **геномных**. Они называются геномными, поскольку представляют собой нарушение геномного числа хромосом. В основе этого нарушения лежат механизмы нерасхождения хромосом в момент деления клеток, особенно в мейозе. Изменение числа хромосом осуществляется в двух направлениях: в сторону – увеличения, или уменьшения их количества, кратного гаплоидному (полиплоидия), и в сторону потери или включения отдельных хромосом или их пар в клеточном наборе (гетероплоидия).

Гаплоидия ($1n$) – одинарный набор хромосом в соматических клетках, например у трутней пчел. Жизнеспособность гаплоидов снижается, так как в этом случае проявляются все рецессивные гены, содержащиеся в единственном числе. Для млекопитающих и человека это летальная мутация.

Полиплоидия – это кратное гаплоидному увеличение числа хромосом в соматических клетках ($3n$, $4n$, $5n$). Полиплоидия используется в селекции растений и приводит к повышению урожайности. У млекопитающих и человека это летальные мутации. Полиплоидия в свою очередь подразделяется на **автополиплоидию** (увеличение числа хромосом за счет умножения геномов одного вида) и **аллополиплоидию** (увеличение числа хромосом за счет слияния геномов разных видов)

Автополиплоидия встречается часто у высших растений и широко используется в селекции растений, т.к. увеличение числа хромосом в клеточном наборе приводит к усилению хозяйственно полезных признаков. Например, к увеличению размеров клеток, цветов, плодов, количества зерна, зеленой массы, содержания белка, сахара в плодах и корнеплодах, иногда к повышению устойчивости к вредным воздействиям и заболеваниям. У позвоночных и многих беспозвоночных полиплоидия встречается редко. Она может привести к гибели организма уже на ранних стадиях развития. Первые исследования полиплоидии были проведены И.И. Герасимовым в 1898–1901 гг. Ему удалось получить тетраплоидные клетки у водоросли спирогиры.

Аллополиплоидия впервые была описана советским ученым Г.Д. Карпеченко в 1927 г. Ему удалось получить плодовой гибридный редьки и капусты. В клетках этих растений содержится одинаковый по количеству набор хромосом, но они негомологичны.

Гетероплоидия, или **анеуплоидия**, не кратное гаплоидному уменьшение или увеличение числа хромосом ($2n+1$). Впервые была обнаружена К. Бриджесом (1916 г.) у дрозофилы. В настоящее время она известна у многих видов животных и растений. Возникает гетероплоидия в результате нерасхождения отдельных пар гомологичных хромосом в мейозе. При этом в одной гамете могут оказаться сразу две хромосомы из пары, а в другую не попадет ни одной.

Существует несколько разновидностей анеуплоидии:

- *трисомия* – три гомологичные хромосомы в кариотипе, например при синдроме Дауна (трисомия по 21-й хромосоме);
- *моносомия* – в наборе одна из пары гомологичных хромосом, например при синдроме Шерешевского-Тернера (моносомия X). Моносомии по первым крупным парам хромосом являются для человека летальными мутациями. Иногда встречаются двойные, тройные (по двум и трем разным хромосомам) моно- и трисомии, тетрасомии и др.;
- *нулисомия* – отсутствие пары хромосом (летальная мутация); у человека неизвестна.

Гетероплоидия сопровождается значительными фенотипическими изменениями. У людей при этом обнаруживаются множественные дефекты физического и умственного развития. Описана гетероплоидия у растений (пшеница, табак, кукуруза) и некоторых домашних животных. У гетероплоидов также нарушен гаметогенез, но вместе с тем у них могут образовываться нормальные гаплоидные половые клетки.

Геномные мутации всегда проявляются фенотипически и легко обнаруживаются цитогенетическими методами.

Характеристика мутаций на тканевом уровне

Соматические мутации происходят в соматических клетках, передаются по наследству только при вегетативном размножении и проявляются у самой особи (разный цвет глаз у одного человека, белая прядь волос, опухоли). Эти мутации затрагивают лишь часть клеток и мозаично проявляются в фенотипе. Потомство одной мутантной соматической клетки называется *клоном*. Особи, несущие соматическую мутацию называются *мозаиками* или *химерами*. Соматические мутации не играют какой-либо роли в процессе эволюции, поскольку при размножении половым путем не закрепляются в потомстве. Однако в селекции часто используют такие мозаики, у которых проявились хозяйственно полезные признаки и свойства. Например, И.В. Мичурин из соматической мутации (на дереве обычной антоновки развилась ветвь с очень крупными плодами) вывел сорт Антоновки шестисотграммовой.

Нарушения наследственных структур в половых клетках на разных стадиях гаметогенеза называются ***генеративными мутациями*** (гемофилия, фенилкетонурия). При их возникновении на ранних стадиях гаметогенеза мутантная клетка может размножиться и в потомстве появится ряд особей с одинаковым мутантным фенотипом. Несколько одинаковых мутаций можно наблюдать у особей, дающих многочисленное потомство (растения, насекомые, мыши, кролики и др.). Такие мутации называют «пучковыми».

Генеративные мутации наследуются при половом размножении и играют роль в эволюции. Они изменяют физиологические и биохимические свойства организма и оказывают влияние на его жизнеспособность.

Мутация на уровне организма

По характеру изменения фенотипа все мутации можно разделить на следующие группы.

1. **Морфологические**, нарушающие признаки физического строения; безглазие, короткопалость, шестипалость, карликовость у человека; бескрылость у мух; коротконогость у кур и овец; изменение формы цветка, листа, высоты растения и др.

2. **Физиологические**, изменяющие некоторые физиологические свойства особей (вальсирующие мыши, вертячка у овец) и понижающие или, реже, повышающие жизнеспособность и плодовитость особей. К последним относятся летальные (вызывают 100%-ную гибель мутантов) и полулетальные (приводят к 50%-ной гибели мутантов) мутации. Часто морфологические мутации дают и физиологический эффект. Например, отсутствие волосного покрова у человека и альбинизм резко снижают его жизнеспособность.

3. **Биохимические**, тормозящие или изменяющие превращения и синтез некоторых веществ в организме. Они выражаются в отсутствии какого-либо фермента, участвующего в цепи биохимических реакций. Например, отсутствие фермента, разрушающего фенилаланин, приводит к развитию у человека фенилкетонурии. Иногда мутантный аллель тормозит образование необходимого биохимического продукта (гипоморфная мутация). При гиперморфных мутациях количество биохимического продукта может увеличиваться и тогда у мутанта может быть исключен возврат гена к исходному состоянию.

Мутации гена, затрагивающие морфологические, физиологические и биохимические признаки, могут идти в двух направлениях: от дикого типа к мутантному (*прямая мутация*) и от мутантного к дикому (*обратная мутация*). Чаще происходят прямые мутации. В 1928 г. В. Бэтсон выдвинул теорию «присутствия - отсутствия», согласно которой все мутации обуславливаются потерей (нехваткой) отдельных генов. Такой механизм мутаций наблюдается, когда обратные мутации вообще не возникают. Иногда обратную мутацию одного гена имитирует мутация другого гена, подавляющая действие ранее возникшей мутации. Это явление называется *супрессией*.

Прямые мутации чаще всего рецессивны. Фенотипически они проявляются не сразу, для этого требуется выщепление их в гомозиготном состоянии. Обратные и небольшая часть прямых мутаций обычно доминантны, т.е. имеют фенотипическое выражение в гетерозиготном состоянии у особей или в их потомстве.

Фенотипическое выражение мутации зависит прежде всего от индивидуальных особенностей организма и его генотипа, а также от факторов внешней среды. Варьирование степени выраженности мутации в зависимости от генотипа и факторов внешней среды называется *экспрессивностью мутации*. В группе особей, несущих одинаковую мутацию, экспрессивность мутации может быть различной – от четкой фенотипической вы-

раженности до полного ее отсутствия. Процент особей с фенотипическим выражением мутации по отношению к общему числу всех особей, несущих такую мутацию, называется *пенетрантностью мутации*.

Мутации на популяционном уровне

Считается, что любая мутация вредна, так как нарушает взаимодействие организма со средой. Однако некоторые мутации вызывают незначительные изменения в организме и не представляют особой опасности для жизни. Такие мутации не препятствуют размножению особей и способны накапливаться в популяциях.

По исходу для организма мутации бывают:

- ***отрицательные*** – летальные, несовместимые с жизнью (например, отсутствие головного мозга)
- ***полулетальные*** – снижающие жизнеспособность организма (например, болезнь Дауна);
- ***нейтральные*** – существенно не влияющие на процессы жизнедеятельности (например, веснушки);
- ***положительные*** – повышающие жизнеспособность (например, появление четырехкамерного сердца в процессе эволюции хордовых животных). Они возникают редко, но имеют большое значение для прогрессивной эволюции.

По причинам, вызвавшим мутации, их подразделяют на спонтанные и индуцированные. ***Спонтанные (самопроизвольные) мутации*** происходят под действием естественных мутагенных факторов внешней среды без вмешательства человека, например наследственные болезни обмена веществ. Их причинами являются ошибки репликации и репарации ДНК, действие перекисей и альдегидов, образующихся в организме, различные виды естественных излучений. ***Индукцированные мутации*** – результат направленного воздействия определенных мутагенных факторов. Впервые они были получены в 1925 г. Г.А. Надсоном и Г.С. Филипповым при облучении грибов радием.

4.5 Действие хромосомных мутаций на различные системы организма

Степень изменения признаков организма при хромосомных мутациях зависит от величины дефектного участка и от содержания в нем важных для развития генов. Для определения последствий хромосомных мутаций у человека все аутосомные мутации и мутации, связанные с X-хромосомой, разделили на следующие 4 группы.

1. Мутации, вызывающие дефекты органов чувств (глаз, внутреннее ухо), кожи и зубов.
2. Мутации, поражающие мозг и нервную систему.
3. Мутации, определяющие структурные аномалии скелета, мышц, соединительной ткани, внутренних органов (сердца, пищеварительного тракта и др.), изменения в системе иммунитета, развитие опухолей.

4. Мутации, приводящие к нарушениям обменных процессов, состояния ферментов, свертывания крови, вызывающие болезни желез внутренней секреции.

Мутации, вызванные дефектами X-хромосомы, вызывают поражения высших функций организма, связанных с нервной и сенсорными системами. А мутации аутосом чаще приводят к изменениям в строении тела и вегетативных функций.

По статистике, около 15% всех беременностей у женщин прерываются спонтанными абортами. Из их числа примерно 40% выкидышей имеют хромосомные мутации. Чаще всего выкидыши наблюдаются в период между 8-й и 15-й неделями беременности. Около 50% всех зачатий у человека не реализуются и не обнаруживаются, так как из-за пороков развития гибель зародыша наступает уже в первые две недели развития. Этим способом природа защищает человечество от дефектных организмов.

Лишь немногие мутанты доживают до момента рождения, поэтому частота хромосомных мутаций среди живорожденных младенцев по сравнению с эмбрионами оказывается гораздо ниже (около 0,5–0,6%). Особенно часто ранняя гибель плодов наблюдается при трисомии по 16 хромосоме. Эти трисомии полностью несовместимы с жизнью – они летальны. Меньше нарушается эмбриональное развитие при трисомии 8 хромосомы. Около 60% всех зигот с трисомией по 21 хромосоме абортируются. Этот дефект совместим с жизнью, но сопровождается выраженной патологией (синдром Дауна). Велико количество выкидышей и при моносомии по X-хромосоме (ХО), когда в развивающемся женском организме вместо двух X-хромосом обнаруживается лишь одна X-хромосома.

К гибели организма приводят не только дефекты белков, но и аномалии ферментов. У человека имеется около 10 тыс. ферментов. Для 200 ферментов из этого количества (2%) характерны различные дефекты. Они приводят к нарушениям обменных процессов, снижению синтезу гормонов, недостаткам переноса веществ через клеточные мембраны, ошибкам при «ремонте» поврежденных участков ДНК и другим отклонениям от нормы. Но, для нормальной функции клеток достаточно 50% нормального уровня активности ферментов. В этом случае возможно выживание целостного организма. Если же дефект фермента снижает его активность больше чем на 50%, то организм погибает.

4.6 Последствия мутации в половых и соматических клетках

Результат действия мутации на фенотип человека может различаться в зависимости от типа клеток, в которых происходит изменение наследственных структур. *Генеративные мутации* или изменение наследственного материала в половых клетках происходит в периоде оогенеза или сперматогенеза, при репликации ДНК и расхождении хромосом в процессе мейоза. В результате может образоваться одна или несколько аномальных

гамет. В большинстве случаев это только небольшая часть всех половых клеток организма, и она не влияет на фенотип человека, имеющего эти гаметы. Однако, если несущая мутацию половая клетка вступит в оплодотворение, то образовавшийся из такой зиготы организм может иметь определенные фенотипические особенности. В дальнейшем возможно наследование этой мутации в ряду поколений.

Генеративные мутации часто осложняются гибелью зародыша. Рождением ребенка заканчивается только 30–40% зачатий. Иногда происходит спонтанный аборт или внутриутробная гибель плода, особенно в первые три месяца беременности. При этом 60–65% зародышей имеют изменения структуры или числа хромосом.

Соматические мутации – это изменения наследственного материала в соматических клетках. Такая мутация передается только потомкам мутантной клетки в процессе митоза. В результате в организме человека могут оказаться клеточные популяции с разным набором наследственного материала.

Если мутация происходит на ранних стадиях дробления зиготы, формируется *мозаицизм*. Мозаичный организм может иметь ткани как с нормальными, так и измененными геном или хромосомой. Мозаицизм – очень распространенное явление. Примерно 1 из 48 больных с синдромом Дауна является мозаиком. Доля клеток, несущих аномальный клон, зависит от стадии развития зародыша. Чем позднее происходит мутация, тем меньше клеток организма содержат эти изменения наследственного материала. При мозаицизме фенотипические нарушения у человека выражены слабее, чем, когда мутация содержится во всех клетках организма. Мозаицизм установлен для хромосомных и моногенных мутаций, хотя многие генные соматические мутации остаются недиагностированными. Подобное изменение наследственного материала было обнаружено примерно при 30 заболеваниях.

Если соматическая мутация происходит после эмбрионального периода, то она приводит к образованию только небольшого количества аномальных клеток. Такое изменение наследственного материала может не иметь последствий для здоровья человека. Но иногда клетки, несущие мутацию, подвергаются злокачественному перерождению. Установлено, что для очень большого числа опухолевых заболеваний характерны специфические изменения наследственных структур в поврежденных клетках. Так, при хроническом миелолейкозе (злокачественное заболевание крови) у больных часто обнаруживается «филадельфийская» хромосома (делеция участка длинного плеча 22-й хромосомы). При этом утраченная часть обычно присоединена к 9-й хромосоме. Специфические хромосомные изменения выявлены и при других опухолевых заболеваниях человека (острых лейкозах, карциномах, нейробластоме, ретинобластоме).

Одним из механизмов, приводящих к развитию злокачественных заболеваний, являются мутации онкогенов. *Онкогены* – это гены, участвующие в процессе опухолевого перерождения клеток. В норме они определя-

ют различные стороны жизнедеятельности клетки. Так, некоторые из них контролируют факторы и рецепторы роста, активное деление клеток на ранних стадиях внутриутробного развития организма. Мутации таких генов приводят к перерождению клеток в опухолевые, которые способны к неограниченному делению. Соматические мутации онкогенов обнаружены при карциноме мочевого пузыря.

Считают, что соматические мутации участвуют и в процессе нормального старения. Известно несколько моногенных наследственных заболеваний, характеризующихся преждевременным старением человека (например, синдром Вернера).

4.7 Устойчивость и репарация генетического материала

Устойчивость генетического материала обеспечивается:

- диплоидным набором хромосом;
- двойной спиралью ДНК;
- вырожденностью (избыточностью) генетического кода;
- повтором некоторых генов;
- репарацией нарушений структуры ДНК.

Репарация генетического материала – это внутриклеточный процесс, обеспечивающий восстановление поврежденной структуры молекулы ДНК. Нарушения могут быть вызваны повреждениями азотистых оснований, разрывом одной или двух нитей молекулы, вставками или выпадениями нуклеотидов, сшивками нитей ДНК. Различают репарацию:

- 1) дорепликативную (до удвоения молекулы ДНК),
- 2) репликативную (в процессе удвоения),
- 3) пострепликативную (после удвоения).

Впервые возможность репарации молекулы ДНК была установлена в 1948 г. А. Кельнером, К. Руперт (1962) описал один из способов репарации – *фотореактивацию*. Было выявлено, что при ультрафиолетовом облучении фагов, бактерий и протистов наблюдается резкое снижение их жизнеспособности. Однако выживаемость их значительно повышается, если на них дополнительно воздействовать видимым светом. Оказалось, что под действием ультрафиолета в молекуле ДНК образуются димеры (химические связи между двумя пиримидиновыми основаниями одной цепочки, чаще (Т-Т), что препятствует считыванию информации. Видимый свет активирует фермент *фототиазу*, разрушающий димеры.

Темновая (эксцизионная) *репарация* была изучена А. Герреном в 50-е годы. Она заключается в нахождении и удалении поврежденного участка нити ДНК путем его «вырезания», в синтезе и вставке нового фрагмента с участием ферментов. Темновая репарация протекает в 4 стадии (рис. 25):

- 1) *эндонуклеаза* «узнает» поврежденный участок и рядом с ним разрывает нить ДНК;

- 2) *экзонуклеаза* «вырезает» поврежденный участок;
- 3) *ДНК-полимераза* по принципу комплементарности синтезирует фрагмент ДНК на месте разрушенного;
- 4) *лигаза* «сшивает» концы ресинтезированного участка с основной нитью ДНК.

Нарушение процессов репарации приводит к ряду заболеваний. У больных *пигментной ксеродермой* под действием солнечного света появляются веснушки, расширяются капилляры, ороговевает эпидермис, поражаются глаза, развиваются злокачественные опухоли кожи. При *анемии Фанкони* наблюдается недостаточность функций костного мозга, приводящая к снижению содержания всех клеток крови и гиперпигментации.

4.8 Антимутагены

Мутационный процесс является источником изменений, приводящих 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);
- витамины (токоферол, аскорбиновая кислота, ретинол, каротин),
- провитамины и ферменты (пероксидаза, НАДФ-оксидаза, каталаза);
- комплексные соединения растительного и животного происхождения;
- фармакологические средства (интерферон, соли селена).

Установлено, что антимутагены достаточно эффективны для человека.

Наша пища является одним из поставщиков натуральных генотоксичных продуктов. С пищей человек получает несколько граммов в день веществ, способных вызвать генетические нарушения. Это в десять тысяч раз больше остатков синтетических пестицидов, содержащихся в различных продуктах. Такие количества мутагенов должны вызывать существенные поражения в наследственных структурах человека. Но этого не происходит, так как наряду с мутагенами пища содержит вещества, которые нейтрализуют их эффект. 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 появления 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 человека и собаки – через компоненты молока.

Соотношение антимутагенов и мутагенов в продуктах зависит от сроков их хранения и консервирования, а также от способа их приготовления. Например, повреждающие ДНК-продукты образуются в грибах, мясе, рыбе при их интенсивном нагревании, т.к. жир в процессе кулинарной обработки окисляется с образованием множества токсических продуктов. Рационы традиционного питания не всегда 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. Это: 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. Он содержится в растительных продуктах: маслах, семенах и проростках злаковых (облепихе, пшенице, семенах шиповника).

Другой распространенный антимутаген – аскорбиновая кислота (витамин С). Для поддержания оптимального состояния здоровья ежедневная потребность в витамине С у разных людей варьируется в пределах от 250 мг до нескольких граммов. Аскорбиновая кислота активный антиканцероген. 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.

Антимутагенами могут быть не только компоненты, но и пищевые продукты в целом. Экстракты крестоцветных растений, среди которых наиболее активны различные виды капусты, уменьшали уровень мутаций, 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, баклажана – в 7, винограда – в 4 раза. Рекордсменом оказался лопушник большой (семейство сложноцветных) – более чем в 20 раз. Среди лекарственных трав отмечают антимутагенное 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.

ТЕМА 5 ГЕНЕТИКА ПОЛА

Пол – это совокупность морфологических, физиологических, биохимических, поведенческих и других признаков организмов, обуславливающих репродукцию. Признаки пола присущи всем живым организмам, даже бактерии имеют генетические и биохимические признаки пола.

5.1 Первичные и вторичные половые признаки

Признаки пола подразделяются на две группы: первичные и вторичные.

Первичные половые признаки представлены органами, принимающими непосредственное участие в процессах воспроизведения, т. е. в гаметогенезе и оплодотворении. Это наружные и внутренние половые органы. Они закладываются в эмбриогенезе и к моменту появления организма на свет уже сформированы.

Вторичные половые признаки не принимают участия в репродукции, но способствуют привлечению особей противоположного пола. Они зависят от первичных признаков, развиваются под воздействием половых гормонов и появляются у организмов в период полового созревания (у человека в 12–15 лет). К таким признакам относятся особенности развития костно-мышечной системы, степень развития подкожной жировой клетчатки и волосяного покрова, тембр голоса и особенности поведения человека.

Соматические признаки особей, обусловленные полом, подразделяются на 3 категории: *ограниченные полом, контролируемые полом и сцепленные с половыми хромосомами.*

Развитие *ограниченных полом признаков* обусловлено генами, расположенными в аутосомах обоего пола, но проявляются они только у особей одного пола. Например, гены яйценоскости имеются у кур и петухов, но проявляются только у кур. Аналогично наследуются гены молочности у крупного рогатого скота и лактации у женщин. Некоторые болезни (например, ген подагры) проявляется только у мужчин и составляет 20%, а

у женщин он не проявляется). Такое явление обусловлено воздействием соответствующих половых гормонов.

Развитие *контролируемых полом признаков* обусловлено генами, также расположенными в аутосомах обоего пола, но степень и частота их проявления различная у особей разного пола. Это особенно заметно у гетерозигот, у которых происходит сдвиг доминантности. Так наследуются у человека нормальный рост волос и облысение. При вступлении в брак двух гетерозиготных особей получаем:

$$P \text{ } Aa \times Aa$$

$$AA, Aa, Aa, aa$$

Для женщин: AA, Aa, Aa – норма; aa – облысение

Для мужчин: AA – норма; Aa, Aa, aa – облысение

Доминантные гомозиготы: женщины и мужчины не лысеют. Гомозиготы рецессивные: женщины лысеют позже, мужчины – раньше. Гетерозиготы: женщины не лысеют, мужчины лысеют (несколько позже, чем в случае гомозиготности). Следовательно, для женского организма доминантным является ген нормального роста волос, а для мужского – ген облысения. Изменение доминантности гена обусловлено влиянием половых гормонов.

Признаки, развитие которых обусловлено генами, расположенными в половых хромосомах, называются *сцепленными с половыми хромосомами (гоносомное наследование)*. X-хромосома по своим размерам значительно больше Y-хромосомы. У X-и Y-хромосом имеются небольшие гомологичные участки. Но в X-хромосоме есть также большой участок, которому нет гомологичного в Y-хромосоме. Аналогичный участок, но значительно меньший, имеется и в Y-хромосоме (рис. 15). Признаки, развитие которых детерминируют гены, расположенные в негомологичном участке хромосомы, называются X-сцепленными (сцепленными с полом).

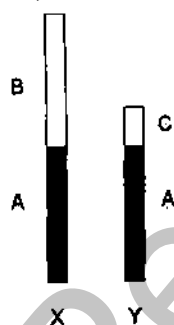


Рис. 15. Схема гомологичных и негомологичных участков половых хромосом человека:

A – гомологичные участки; B, C – негомологичные участки

Таких признаков для человека описано около 200, например нормальное цветовое зрение и дальтонизм, нормальная свертываемость крови и гемофилия, нормальный рост зубов и их полное отсутствие, нормальное развитие потовых желез и их атрофия и др.

Голандрические признаки детерминируются генами, расположенными в негомологичном участке Y-хромосомы. Они проявляются фенотипически только у мужчин. Таких генов описано шесть, например ген ихтиоза, перепонки между пальцами на ногах, роста волос в наружных слуховых проходах, на ушных раковинах, на средних фалангах пальцев рук и др.

5.2 Дифференцировка пола в процессе развития

Мужской и женский организмы имеют в наборе хромосом 22 одинаковые пары аутосом, но различаются по 23-й паре половых хромосом. У женщин имеются две одинаковые X-хромосомы (XX), а у мужчин различные хромосомы – X и Y (XY).

При формировании гамет все клетки с одиночным набором хромосом получают по 22 аутосомы. Яйцеклетки еще получают по одной X-хромосоме, а из мужских половых клеток около 50% сперматозоидов получают X-хромосому, а 50% получают Y-хромосому.

В результате оплодотворения X-хромосома яйцеклетки сливается либо с X-хромосомой сперматозоида – и возникает женский организм (XX), либо с Y-хромосомой сперматозоида – и возникает мужской организм (XY).

В настоящее время считается, что у человека пол определяет только один ген, который несет Y-хромосома. На ранних стадиях онтогенетического развития у каждого зародыша имеются зачаточные репродуктивные органы, которые не являются ни мужскими, ни женскими. Только на 6-й неделе зародышевого развития под действием гена, находящегося в Y-хромосоме, начинается выработка особого белка. Лишь при его наличии из зачаточных репродуктивных органов развиваются семенники, которые начинают вырабатывать гормоны, стимулирующие формирование мужских половых путей.

Если этого не происходит, то на следующей, 7-й неделе начинается образование яичников и автоматически (без их влияния) развитие женских половых путей. При отсутствии семенников и яичников у зародыша развиваются женские половые пути.

Таким образом, Y-хромосома несет единственный ген, определяющий превращение зародыша в мужчину. Процесс этот осуществляется в определенной последовательности: ген Y-хромосомы → специфический белок → развитие семенников → выделение мужских половых гормонов → формирование мужских половых путей.

В женском организме на ранних стадиях его развития функционируют обе X-хромосомы. Позже во всех клетках (кроме половых) одна из двух X-хромосом становится неактивной. Из них образуются особые тельца (тельца Барра), которые обнаруживаются в световом микроскопе и служат для опознания женского пола в сомнительных случаях. Для такого исследования достаточно сделать соскоб кожи, мазок слизистой ротовой полости или изучить лейкоциты в капле крови.

5.3 Хромосомные болезни,

обусловленные нарушением сочетаний половых хромосом

При нарушении течения митоза могут образовываться необычные особи – *гинандроморфы*. Содержание половых хромосом в разных их клетках может быть различным (*мозаицизм*). Такое явление обусловлено неправильным расхождением половых хромосом в анафазе митоза.

У человека встречаются разные случаи мозаицизма: XX/XXX , XU/XXY , XO/XXX , XO/XXU и др. Количество клеток с измененным содержанием половых хромосом зависит от времени возникновения нарушений: чем раньше они происходят, тем выше процент таких клеток. При малом количестве измененных клеток фенотипических проявлений может не быть. Они наблюдаются при большом числе измененных клеток.

У ряда организмов встречается **гермафродитизм (обоеполость)**. Он бывает истинным и ложным. При истинном гермафродитизме особь способна продуцировать полноценные мужские и женские половые клетки (например, сосальщики и ленточные черви). При ложном гермафродитизме наблюдается несоответствие первичных и вторичных половых признаков. Ложные гермафродиты чаще бесплодны. У человека встречается ложный гермафродитизм. Таких людей можно лечить, используя гормональные препараты или с помощью хирургического вмешательства, после обязательного выяснения генетического пола.

При нарушении числа половых хромосом у человека развиваются **хромосомные болезни пола**. В норме при мейозе у женского организма образуется один тип гамет, содержащих X-хромосому. Однако при нерасхождении половых хромосом могут образовываться еще два типа гамет - XX и 0 (не содержащая половых хромосом). У мужского организма в норме образуется два типа гамет, содержащих X- и Y-хромосомы. При нерасхождении половых хромосом возможны варианты гамет – XU и 0 . Получается 12 возможных комбинаций половых хромосом в зиготе у человека (табл. 4).

Таблица 4

Возможные комбинации половых хромосом в зиготе человека

♂ \ ♀	X	XX	0
X	XX	XXX	X0
Y	XY	XXY	Y0
XY	XXY	XXXY	XY*
0	X0	XX*	00

XX – нормальный женский организм;

XXX – *синдром трисомии X*. Частота встречаемости 1:800–1:1000. Кариотип – $47,XXX$. Женский организм с мужеподобным телосложением. Недоразвиты первичные и вторичные половые признаки. В 75% случаев наблюдается умственная отсталость. У таких женщин нарушена функция яичников.

$X0$ – *синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X)*. Частота встречаемости 1:2000-1:3000. Кариотип – $45,X$. Фенотип женский. Рост 135–145 см, крыловидная кожная складка на шее (от затылка к плечам), низкое расположение ушных раковин, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, первичная аменорея. В 15% случаев имеются пороки

сердца и почек. Интеллект страдает редко. Недоразвитие яичников приводит к бесплодию. Эффективно раннее гормональное лечение.

XY – нормальный мужской организм;

XXY и $XXXY$ – синдром Клайнфельтера. Частота встречаемости 1:400-1:500. Кариотип – 47, XXY , 48, $XXXY$ и др. Фенотип мужской. Женский тип телосложения. Высокий рост, относительно длинные руки и ноги. Слабо развит волосяной покров. Интеллект снижен. Вследствие недоразвития семенников слабо развиты первичные и вторичные половые признаки, нарушен процесс сперматогенеза. Половые рефлексy сохранены. Иногда эффективно раннее лечение мужскими половыми гормонами. Чем больше в наборе X -хромосом, тем значительнее снижен интеллект;

$Y0$ и 00 – зиготы нежизнеспособны;

XY^* – нормальный мужской организм. Его особенность в том, что обе половые хромосомы он получил от отца;

XX^* – нормальный женский организм, но обе половые хромосомы получены от матери.

Иногда возможны случаи увеличения количества хромосом: XYY , $XXYY$ т.д. У этих больных имеются признаки синдрома Клайнфельтера; они отличаются высоким ростом (в среднем 186 см) и агрессивным поведением. У них могут быть аномалии зубов и костной системы. Половые железы развиты нормально. Чем больше в наборе Y -хромосом, тем сильнее страдает интеллект.

5.4 Соотношение полов

Различают первичное, вторичное и третичное соотношение полов. Теоретически соотношение полов в момент оплодотворения должно быть близким – 1:1, так как встреча яйцеклетки со сперматозоидом, содержащим X - или Y -хромосому, равновероятна. При обследовании у человека обнаружено, что на 100 женских зигот образуется 140–160 мужских (*первичное соотношение полов*). Объясняется это тем, что сперматозоиды, содержащие Y -хромосому, легче, подвижнее и к тому же имеют больший отрицательный заряд (яйцеклетка несет положительный заряд), чем сперматозоиды, содержащие X -хромосому. Поэтому Y -содержащие сперматозоиды чаще оплодотворяют яйцеклетку.

К моменту рождения на 100 девочек приходится 103–105 мальчиков (*вторичное соотношение полов*). Это объясняется большей жизнестойкостью женских зигот, гемизиготностью мужских зигот и чужеродностью для материнского организма мужской зиготы (белков, кодируемых голландскими генами).

На вторичное соотношение полов влияет ряд факторов. Так, у молодых женщин (18–20 лет) на 100 девочек рождается 120 мальчиков, у более зрелого возраста рожениц – (38–40 лет) на 100 девочек – 90 мальчиков. У первородящих женщин чаще бывают мальчики. При наличии токсикозов

беременности и стрессовых воздействий на материнский организм чаще рождаются девочки.

К 20 годам на 100 девушек приходится 100 юношей, к 50 годам – на 100 женщин 85 мужчин, а к 85 годам – на 100 женщин 50 мужчин (*третьичное соотношение полов*). Отсюда напрашивается вывод о большей жизнестойкости женского организма, что объясняется многими причинами. Женский организм более устойчив к голоданию, ионизирующим излучениям, эмоциональным перегрузкам. Женщины плачут чаще мужчин. Вместе со слезами выделяются активные амины, в результате чего снимается напряжение центральной нервной системы и снижается кровяное давление. Большую жизнестойкость женского организма определяют и другие факторы: эндокринные, социальные (женщины меньше курят, употребляют меньше алкоголя, реже работают в тяжелых и вредных условиях) и др.

Низкая жизнеспособность мужских эмбрионов и в последующем – особей мужского пола *объясняется гипотезой*, связанной с уровнем метаболических процессов в организме, формирующем быстрый тип старения (короткожителство) и медленный тип старения (долгожителство). Мужской пол физически сильнее женского, но генетически слабее, что связано с разной биологической значимостью полов. Считают, что тип старения связан с X-хромосомами. Долгожителство – доминантно, а короткожителство – рецессивно. Так как у мужчин только одна X-хромосома, то генетическая вероятность долгожителства и короткожителства – по 0,5. У женщин пара X-хромосом и по законам Менделя, соотношение в популяции доминантных и рецессивных фенотипов будет 3:1, то есть 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 даже нервным.

ТЕМА 6

ОСНОВЫ ОНТОГЕНЕТИКИ

Онтогенез – индивидуальное развитие организма от оплодотворения яйцеклетки и до смерти. Онтогенез подразделяется на следующие периоды: предэмбриональный (предзиготный), эмбриональный (пренатальный) и постэмбриональный (постнатальный) (схема 4).

Предэмбриональный (предзиготный) период (прогенез) – это период образования и созревания половых клеток. Он очень важен, так как от содержания в половых клетках нормальных и мутантных генов и их комбинации при оплодотворении во многом зависит качество будущих потомков.

Эмбриональный (пренатальный) период начинается с момента оплодотворения и заканчивается рождением или выходом из яйца.

После оплодотворения *зигота* начинает дробиться, *бластомеры* постепенно выстраиваются по периферии, образуя однослойный зародыш – *бластулу*. Затем образуется двухслойный зародыш – *гастроула*, имеющая *эктодерму* и *энтодерму*, первичный рот – *бластопор* и полость – *гастроцель*. На следующем этапе закладывается третий слой клеток – *мезодерма*.

Далее из этих слоёв клеток образуются ткани и органы, т.е. идет *гисто-* и *органогенез*.

В эмбриональном развитии человека выделяют следующие периоды:

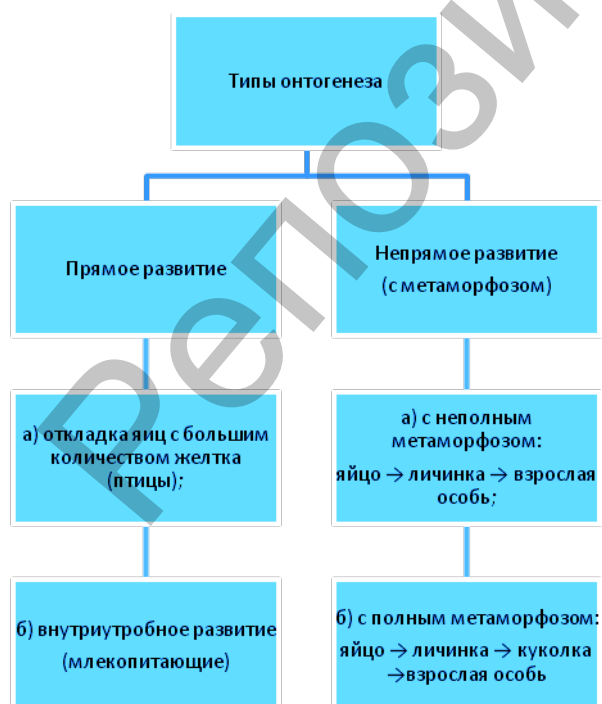
1) *герминативный* или *начальный*, (1-я неделя после оплодотворения). Зародыш развивается за счет питательных веществ яйцеклетки, идет дробление зиготы;

2) *зачатковый* или *эмбриональный* (2-3-я недели после оплодотворения). Образуются зародышевые листки и закладываются осевые органы;

3) *предплодный* (с 4-й по 8-ю неделю). Зародыш называется *эмбрионом*. Питание через плаценту, идет *органогенез*;

4) *плодный* (с 9-й недели до рождения). Зародыш называется *плодом*. Плод питается через плаценту, растет, у него развиваются органы и системы органов.

Схема 4



6.1 Критические периоды эмбриогенеза

Критическими периодами эмбриогенеза называются периоды наибольшей чувствительности зародыша к воздействию факторов внешней среды (температура, инфекции, лекарства). Чувствительность к неблагоприятным воздействиям факторов среды у эмбриона и плода выше, чем у взрослого организма. У человека выделяют 3 основных критических периода эмбриогенеза:

- имплантация – внедрение эмбриона в слизистую оболочку матки (6–7-е сутки после оплодотворения);
- плацентация – образование плаценты (14–15-е сутки после оплодотворения);
- роды (39–40-я неделя).

Критические периоды совпадают с активной дифференцировкой клеток, с переходом от одного периода развития к другому, с изменением условий существования зародыша. Так, при дроблении зиготы и гастрюляции создаются новые условия взаимодействия клеток в единой системе. У млекопитающих имплантация бластоцисты в слизистую оболочку матки характеризуется переходом к новым условиям питания и газообмена. Развитие плаценты и переход к плацентарному питанию и газообмену требуют новых приспособлений. Новорожденный должен приспособиться к резким изменениям условий существования и перестроить деятельность всех систем организма (кровообращение, газообмен, питание и др.). Изменение способов питания, появление «новых» и исчезновение «старых» индукторов приводит к включению и выключению различных блоков генов и повышает чувствительность зародыша к неблагоприятным факторам среды.

6.2 Влияние условий жизни матери на развитие эмбриона и плода

Влияние факторов внешней среды на эмбриогенез человека очень многообразно. Оно может быть как положительным, так и отрицательным.

Питание беременной женщины должно быть умеренным, но разнообразным, с достаточным количеством незаменимых аминокислот, витаминов, минеральных солей и т. п., нехватка которых может неблагоприятно сказаться на развитии эмбриона и плода. *Температура тела* должна быть нормальной. Особенно опасны высокая температура (выше 40 °C), вызывающая снижение активности ферментных систем, *инфекционные и инвазионные заболевания*. Продукты обмена веществ многих паразитов являются биологическими мутагенами и могут вызывать образование фенотипов. Крайне нежелательно в период беременности *употребление лекарств*, поскольку некоторые из них могут обладать тератогенным действием. Например, препарат хлоридин, применяемый для лечения и профилактики малярии у человека, при введении беременным крысам вызывает микроцефалию плода, мозговые грыжи, аномалии конечностей. Вредны для развивающегося плода *наркотики, алкоголь и никотин*. Если клетки

взрослого организма относительно резистентны к действию этих веществ, то клетки зародыша высоко чувствительны к ним. Под действием алкоголя могут повреждаться различные системы органов и в первую очередь нервная система. *Ионизирующие излучения* сильно воздействуют на эмбриональные клетки, вызывая мутации и нарушение дифференцировки, что приводит к развитию врожденных пороков. На эмбриогенез влияют также и факторы внутренней среды, например *нарушение гормонального фона*. Недостаточность функции какой-либо железы внутренней секреции у матери может вызывать гипертрофию (чрезмерное развитие) соответствующей железы у эмбриона.

Таким образом, организм развивается как целостная система в единстве с условиями среды и его развитие определяют генетические факторы, взаимодействие частей зародыша и факторы внешней среды.

6.3 Постэмбриональный онтогенез

После рождения начинается *постэмбриональный (постнатальный) период онтогенеза*, в течение которого происходит дальнейшее развитие организма. Продолжительность его у организмов разных видов колеблется от нескольких дней до нескольких десятков лет и является видовым признаком, не зависящим от уровня организации.

Постнатальный онтогенез включает следующие периоды: дорепродуктивный (ювенильный), репродуктивный (зрелый) и пострепродуктивный (старение).

В зависимости от типа онтогенеза *ювенильный* период протекает с прямым или косвенным развитием. При *прямом развитии* появившиеся на свет организмы отличаются от взрослых форм размерами, пропорциями тела и недоразвитием ряда систем органов (например, половой системы). *Косвенное развитие* (с метаморфозом) включает одну или несколько промежуточных стадий. Если имеется только стадия личинки (яйцо → личинка → взрослый организм), то такой тип развития называется *неполным метаморфозом*. Развитие с несколькими промежуточными стадиями (яйцо → личинка → куколка → взрослый организм) называется *полным метаморфозом*.

Человек отличается от других видов, в том числе и от приматов, более длительным периодом детства. Это имеет большое значение, так как в данный период происходит не только физическое и физиологическое развитие организма, но и становление личности (социальное наследование).

Постнатальный онтогенез у человека подразделяют на следующие периоды:

- новорождения (1–28 дней) – сложный период адаптации к совершенно новым условиям существования;
- грудной (29 дней – 1 год) – ребенок вскармливается молоком матери, в котором содержатся помимо питательных веществ, солей и витаминов готовые антитела; идет интенсивный рост;

- раннего детства (1–3 года) – ребенок учится ходить, говорить, начинает познавать окружающий мир; интенсивность роста снижается;
- I период детства (3–6 лет) – ребенка интересует все окружающее и он стремится его понять; идет освоение элементарных трудовых навыков;
- II период детства или школьный период – до полового созревания (девочки 6–11 лет, мальчики 6–12 лет) – рост замедляется, но усиливается развитие мышечной системы;
- подростковый (девочки 11–15 лет, мальчики 12–16 лет) – начало полового созревания; интенсивность роста увеличивается;
- юношеский (девушки 15–20 лет, юноши 16–21 год) – окончание роста, физического развития и полового созревания;
- I период среднего возраста (женщины 20–35 лет, мужчины 21–35 лет) – наилучший период для деторождения;
- II период среднего возраста (женщины 35–55 лет, мужчины 35–60 лет) – период наиболее активной трудовой деятельности и достижения максимального профессионализма. После 35 лет начинают изменяться некоторые биохимические реакции и физиологические функции. К концу этого периода происходят изменения, определяющие начало процессов старения, и включаются механизмы, обеспечивающие перестройку организма и его адаптацию;
- пожилой возраст (женщины 55–75 лет, мужчины 60–75 лет) – в этот период многие люди еще сохраняют достаточную профессиональную трудоспособность, хотя процессы старения продолжают развиваться;
- старческий возраст (75–90 лет) – заметно выражены старческие изменения, однако и в этом возрасте многие люди сохраняют ясность ума и способность к творческому труду;
- возраст долгожителей (свыше 90 лет) – до этого последнего периода онтогенеза доживают преимущественно женщины.

В постнатальном периоде выделяют 3 критических периода:

- 1) новорождения (первые дни после рождения) – происходит перестройка всех процессов жизнедеятельности (питания, дыхания, выделения, кровообращения и др.);
- 2) полового созревания (12–16 лет) – происходит гормональная перестройка;
- 3) полового увядания (около 50 лет) – происходит угасание функций эндокринных желез (в первую очередь половых).

Причины критических периодов постнатального онтогенеза те же, что и пренатального: изменения гормонального фона, появление «новых» и исчезновение «старых» индукторов, включение и выключение разных блоков генов.

6.4 Рост организмов

Рост – это увеличение размеров и массы тела. Рост организма определяется генотипом (полигенное наследование) и факторами внешней среды. Различают *определенный* и *неопределенный* рост организмов. В первом случае организмы прекращают рост к конкретному возрасту (насекомые, птицы, млекопитающие, человек). Во втором они растут в течение всей жизни (растения, рыбы, земноводные).

Процесс роста человека протекает неравномерно, периоды быстрого роста сменяются периодами его замедления (рис. 27). Наиболее интенсивный рост наблюдается на первом году жизни, когда длина тела ребенка увеличивается примерно на 25 см. Далее темпы роста замедляются: за второй год жизни ребенок вырастает на 10–11 см, за третий – на 8 см, от 4 до 7 лет – на 5–7 см ежегодно. Во втором периоде детства (младший школьный возраст) темпы роста замедляются до 4–5 см в год.

В подростковом возрасте (период полового созревания) наблюдается пубертатный скачок роста (7–8 см в год). Аналогично нарастает и масса тела. Примерно до 10 лет темпы роста и массы тела у мальчиков девочек одинаковы, а с 11–12 лет у девочек они ускоряются. После 15 лет мальчики уже опережают девочек по этим показателям, и такое превышение величины роста и массы тела в дальнейшем сохраняется.

Таким образом, наибольшая интенсивность роста наблюдается на первом году жизни и в период полового созревания.

Не все ткани и системы органов растут у человека одинаково. Выделяют 4 *основных типа роста тканей и органов*:

- **общий тип роста.** Тело в целом, мышцы, скелет, органы дыхания, печень повторяют ход кривой роста длины тела и имеют два пика интенсивности роста: в первый год жизни и в период полового созревания;
- **мозговой или головной тип роста.** Головной и спинной мозг, глаза, голова развиваются раньше любой другой части тела. Их интенсивный рост наблюдается сразу после рождения, и к 10–12 годам они достигают размеров, характерных для взрослого человека;
- **лимфоидный тип роста.** Тимус, лимфатические узлы, лимфоидная ткань кишечника, селезенки, миндалины интенсивно растут и достигают максимального развития (больше, чем у взрослого человека) до наступления подросткового возраста (11–12 лет), а затем под влиянием половых гормонов, подвергаются инволюции до уровня, характерного для взрослого;
- **репродуктивный тип роста.** Яички, предстательная железа, семенные пузырьки, яичники, фаллопиевы трубы почти не увеличиваются в размерах до периода полового созревания, а затем быстро достигают размеров органов размножения взрослого организма.

Значительную роль в регуляции роста организма играют *внутренние (гормональные) и средовые факторы*. Особое значение в гормональной регуляции роста имеет гормон гипофиза *соматотропин*: при его недостатке

развиваются карлики, а при избытке – гиганты (рост выше 2 м). Обычно прекращение секреции соматотропного гормона совпадает с наступлением полового созревания. Выделение гормона в зрелом возрасте ведет к увеличению размеров отдельных частей тела – кистей, стоп, частей лица (заболевание называется *акромегалия*). Определенное влияние на рост организма оказывают гормоны щитовидной железы и половых желез. Гормоны щитовидной железы усиливают окислительные процессы в митохондриях, а это ведет к повышению энергетического обмена. Половые гормоны влияют на величину основного обмена, синтез и отложение жира.

На рост организма влияют и факторы внешней среды - свет, температура, питание, в том числе витамины, микроэлементы и др. Свет играет важную роль в синтезе кальциферолов (витамина D). Значительное повышение или понижение температуры изменяет скорость ферментативных реакций, что сказывается на росте организма. Для нормального роста организм ребенка нуждается в полноценном и сбалансированном питании. Важная роль принадлежит витаминам A, D, группы B, минеральным веществам и микроэлементам (соли кальция, калия, железа и др.). Большое значение имеет и весь комплекс социально-экономических факторов.

В последнее время отмечается ускорение физического и физиологического развития детей и подростков – *акселерация*. Она проявляется уже на стадии внутриутробного развития, о чем свидетельствуют увеличение длины тела новорожденных на 0,5–1,0 см и массы на 50–100 г по сравнению с показателями тридцатилетней давности. В настоящее время у большинства девушек рост прекращается в 16–17 лет, у юношей – в 18–19 лет. Несмотря на более раннее прекращение роста, за последние 30 лет он оказывается увеличенным у взрослых людей примерно на 8 см.

Существует много гипотез, объясняющих акселерацию. Генетики предполагают, что одна из главных причин акселерации - повышение гетерозиготности молодого поколения вследствие смешанных браков (явление гетерозиса). Связывают это явление и с социальными факторами: улучшением питания, снижением заболеваемости детей, урбанизацией, ускорением темпа жизни и др. Определенное значение имеют повышение радиационного фона, изменения магнитного поля Земли, электромагнитные волны, излучаемые при работе теле- и радиоустановок.

6.5 Хронологический и биологический возраст

Хронологический возраст - это количество лет, прожитых человеком (истинный возраст, возраст по паспорту).

Биологический возраст показывает, на сколько лет выглядит человек. Для определения биологического возраста используют следующие критерии:

- 1) степень развития вторичных половых признаков;

2) зрелость скелета (окаменение различных частей скелета происходит в разном возрасте);

3) зубная зрелость (появление молочных зубов и замена их постоянными происходит в определенном возрасте).

Хронологический и биологический возраст не всегда совпадают.

Конституция – это стойкие генетически обусловленные особенности морфологии, физиологии и поведения человека. В понятие конституции включаются реактивность организма, интенсивность его обменных процессов, сопротивляемость болезнетворным агентам и др.

Представление о конституциональных особенностях людей (конституциональных типах) зародилось давно. Существует много различных классификаций. В 1927 г. М.В. Черноруцкий, предложил классификацию, которая помимо морфологических критериев учитывает и функциональные особенности типов. Согласно этой классификации, выделяют 3 основных конституциональных типа: *астеники*, *нормостеники* и *гиперстеники*.

Но, большинство людей не укладываются в параметры этих типов и занимают промежуточное положение.

Астеники характеризуются узкой грудной клеткой, низким положением диафрагмы, удлинёнными легкими, небольшими размерами сердца удлинённо-капельной формы, относительно малой длиной кишечника с пониженной всасывательной способностью, тонкими костями, длинными конечностями, малым количеством жировых отложений. Артериальное давление низкое. В крови снижено содержание холестерина. Интенсивно идут процессы диссимиляции. Для астеников характерны скованность движений, повышенная возбудимость, тяга к одиночеству в тяжёлые периоды жизни. Они склонны к неврозам, расстройствам вегетативной нервной системы, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, туберкулезу.

Нормостеники имеют пропорциональное телосложение, умеренное отложение жира. Они подвижны, энергичны, быстро и умело действуют в экстремальных условиях, склонны к заболеваниям верхних дыхательных путей, невралгиям. У них часто встречается атеросклероз (рис. 16).

Гиперстеники характеризуются широкими костями и грудной клеткой, высоким расположением диафрагмы, объёмистым желудком и длинным кишечником с большой всасывательной способностью.

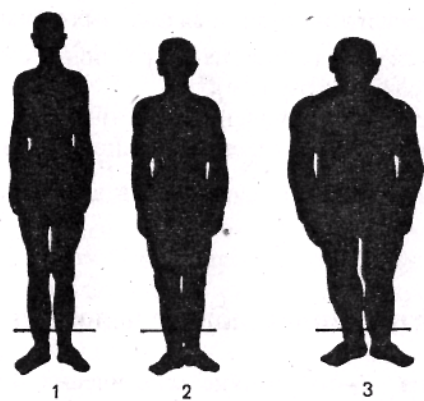


Рис. 16. Схема конституциональных типов людей (по М.В. Черноруцкому):
1 – астенический; 2 – нормостенический;
3 – гиперстенический

Сердце крупных размеров, расположено горизонтально. В крови отмечается повышенное содержание холестерина и мочевой кислоты, эритроцитов и гемоглобина. Гиперстеники склонны к ожирению, так как у них преобладают процессы ассимиляции, атеросклерозу, диабету, гипертонии, болезням почек и желчного пузыря. Люди этого типа уравновешенны, спокойны, легко общаются и выражают свои чувства, в тяжелые периоды жизни избегают одиночества.

Габитус – это состояние человека в определенный промежуток времени. Оно включает: особенности телосложения, осанки, походки, поведения; соответствие биологического и хронологического возраста; цвет кожных покровов; выражение лица и т.п. Габитус отражает состояние здоровья и самочувствие человека в данный момент.

ТЕМА 7 ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Генетика человека изучает закономерности наследования нормальных и патологических признаков и зависимость их проявления от генотипа и факторов внешней среды. Она включает медицинскую генетику, которая занимается:

- изучением патогенеза, клиники, диагностики, фармакологического и других видов лечения и профилактики наследственных болезней человека;
- исследованием механизмов наследственной предрасположенности и врожденной резистентности к мультифакториальным заболеваниям;
- разработкой генетических аспектов иммунитета, аллергии, трансплантологии, канцерогенеза, генной инженерии и др.

Изучение генетики человека связано с рядом особенностей и трудностей:

- сложный кариотип – много хромосом и групп сцепления;
- позднее половое созревание человека и редкая смена поколений;
- малое количество потомков;
- невозможность экспериментирования;
- невозможность создания одинаковых условий жизни.

Для обследования больных и решения вопросов патогенеза наследственных заболеваний в медицинской генетике применяются общепринятые методы клинического обследования: ультразвукография, электрокардиография, электроэнцефалография, электромиография, биохимические анализы биологических жидкостей, биопсия тканей и др. Однако имеется целый ряд специфических методов, с помощью которых можно изучать вопросы возникновения, развития, распространения наследственных болезней, механизмы их передачи из поколения в поколение, а также роль генотипа и факторов среды в их проявлении.

7.1 Клинико-генеалогический метод

Клинико-генеалогический метод был предложен в 1883 г. Ф. Гальтоном. Он основан на построении родословных и прослеживании в ряду поколений передачи определенного признака. *Генеалогия* – это учение о *родословных*. Родословная представляет собой графическое изображение родственных связей между членами одной семьи в нескольких поколениях. Анализ распределения каких-либо признаков (заболеваний) среди представителей одной семьи в родословной составляет сущность генеалогического метода.

Составление родословных применялось для изучения заболеваний человека с давних времен. Однако окончательно этот метод сформировался в начале XX века. В медицинской генетике генеалогический метод называют *клинико-генеалогическим*, так как он включает клиническое обследование больного и его родственников

Метод позволяет установить:

- является ли данный признак наследственным (по проявлению его у родственников);
- тип и характер наследования (доминантный или рецессивный, аутосомный или гоносомный);
- зиготность лиц родословной (гомо- или гетерозиготы);
- пенетрантность гена (частота его проявления);
- вероятность рождения ребенка с наследственной патологией (генетический риск).

Клинико-генеалогический метод условно включает 3 этапа:

- 1) сбор данных обо всех родственниках обследуемого (*анамнез*);
- 2) построение родословной;
- 3) анализ родословной и выводы.

Составление родословных требует соблюдения определенных правил, которые позволяют провести анализ распределения признака или заболевания в конкретной семье. Собирают информацию обычно начинают с больного – *пробанда*. Затем исследуются и другие родственники больного, в первую очередь его родители и сибсы. *Сибсы* – это братья и сестры, т.е. дети из одной семьи. Всех родственников одного поколения распола-

гают на одной горизонтальной линии. Чаще всего родословные включают сведения о трех – четырех поколениях одной семьи, каждое из которых обозначается римской цифрой, начиная с самого старшего. Каждый человек одного поколения помечается арабской цифрой, увеличивающейся в правую сторону. Таким образом, любой представитель семьи получает свой персональный номер. Людей, обладающих анализируемым признаком (заболеванием), выделяют штриховкой.

Начинают опрос с родственников по материнской линии: бабушки и дедушки по матери, их детей по порядку рождения, с указанием внуков, детей каждого ребенка бабушки и дедушки. В родословную вносят сведения о выкидышах, абортах, мертворожденных, бесплодных браках и т.д. Затем, в такой же последовательности, собираются сведения о родственниках отца пробанда. Регистрируют следующие сведения:

- фамилия, имя, отчество (для женщины указывают девичью фамилию);
- возраст, для живых – год рождения, а для умерших – возраст, в котором наступила смерть, (указывают даты рождения и смерти);
- национальность;
- место жительства семьи;
- профессия;
- наличие хронических заболеваний у родственников, для умерших родственников указывается причина смерти, в том числе и насильственная;
- адреса родственников с подробными паспортными данными.

По завершении сбора сведений приступают к графическому изображению родословной. Для ее построения применяют условные обозначения, предложенные в 1932 г. А. Юстом (рис. 17).

	- лицо женского пола; - лицо мужского пола; - люди, состоящие в браке; - сибсы; - близнецы; - двойня; - родственный брак; - бесплодный брак; - выкидыш		- пробанд; - умершие люди; - беременность; - здоровые носители аномального гена.
--	--	--	---

Рис. 17. Символы, применяемые при анализе родословных

Генеалогический метод позволяет установить тип наследования признака (заболевания); определить частоту и вероятность проявления признака, установить его выраженность и другие закономерности.

Аутосомно-доминантный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные в каждом поколении;
- больной ребенок у больных родителей;
- болеют в равной степени мужчины и женщины;
- наследование признака идет по вертикали и горизонтали (проявление признака наблюдается в вертикальной и горизонтальной частях родословной);
- вероятность наследования 100% (если хотя бы один родитель гомозиготен), 75% (если оба родителя гетерозиготны) и 50% (если один родитель гетерозиготен, а второй – гомозигота рецессивная) (рис. 18).

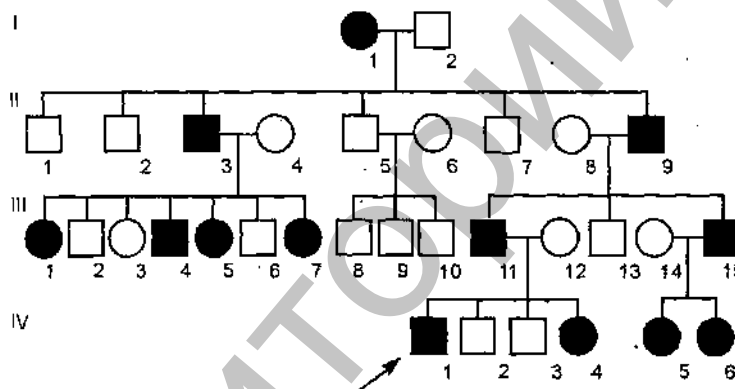


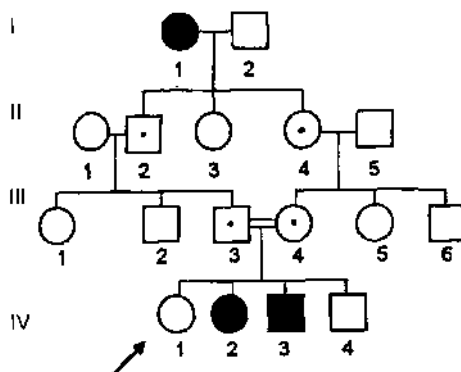
Рис. 18. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования

Признаки аутосомно-доминантного типа наследования будут проявляться только при полном доминировании. Так наследуются у человека полидактилия (шестипалость), веснушки, курчавые волосы, карий цвет глаз и др. При неполном доминировании у потомков будет проявляться промежуточная форма наследования. При неполной пенетрантности гена больные могут быть не в каждом поколении.

Аутосомно-рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные не в каждом поколении;
- больной ребенок (гомозигота) рождается у здоровых родителей (гетерозигот);
- болеют в равной степени мужчины и женщины;
- наследование признака идет преимущественно по горизонтали;

- вероятность наследования 25% (если оба родителя гетерозиготны), 50% (если один родитель гетерозиготен, а второй гомозиготен по ре-



цессивному признаку) и 100% (если оба родителя рецессивные гомозиготы) (рис. 19).

Рис. 19. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования

Чаще всего вероятность наследования болезни аутосомно-рецессивного типа составляет 25%, поскольку вследствие тяжести заболевания такие больные либо не доживают до детородного возраста, либо не вступают в брак. Так наследуется у человека фенилкетонурия, серповидно-клеточная анемия, голубой цвет глаз и др.

X-сцепленный рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные не в каждом поколении;
- больной ребенок рождается у здоровых родителей;
- болеют преимущественно мужчины;
- наследование признака идет преимущественно по горизонтали;
- вероятность наследования – у 25% всех детей, в том числе у 50% мальчиков.

Так наследуются у человека гемофилия, дальтонизм, наследственная анемия, мышечная дистрофия и др. (рис. 20).

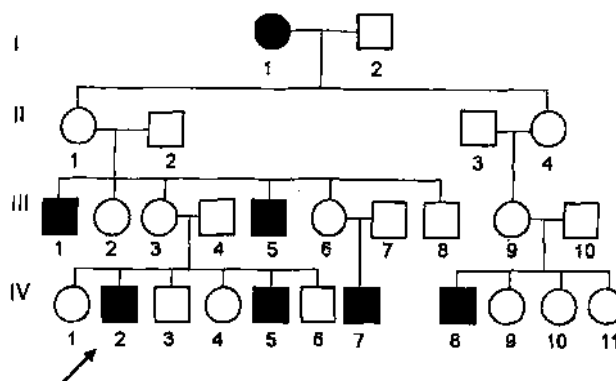


Рис. 20. Родословная X-сцепленного рецессивного типа наследования

X-сцепленный доминантный тип наследования сходен с аутосомно-доминантным, за исключением того, что мужчина передает этот признак только дочерям (сыновья получают от отца Y-хромосому) (рис. 21). Примером такого заболевания является особая форма рахита, устойчивая к лечению витамином D.

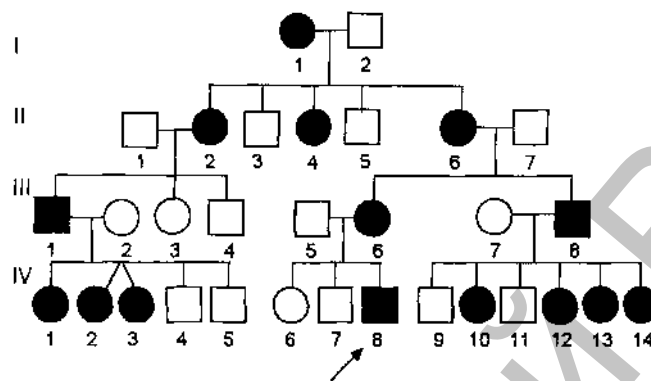


Рис. 21. Родословная X-сцепленного рецессивного типа наследования

Голандрический тип наследования характеризуется следующими признаками:

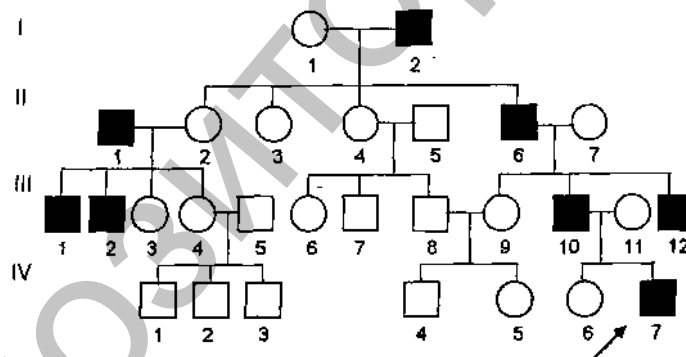


Рис. 22. Родословная голандрического типа наследования

- больные во всех поколениях;
- болеют только мужчины;
- у больного отца больны все его сыновья (рис. 22);
- вероятность наследования у мальчиков 100%.

Так наследуются у человека некоторые формы ихтиоза, обволошенность наружных слуховых проходов и средних фаланг пальцев, некоторые формы синдактилии (сращение пальцев ног) и др.

7.2 Близнецовый метод

Близнецовый метод изучения генетики человека введен в медицинскую практику Ф. Гальтоном в 1876 г. Он позволяет определить роль генотипа и среды в проявлении признаков. В 1924 г. Г. Сименс разработал методику определения зиготности близнецов и предложил различать монозиготных – однояйцевых и дизиготных – двуяйцевых близнецов. Они имеют одинаковый генотип, но могут отличаться по фенотипу, что обусловлено воздействием факторов внешней среды.

Дизиготные (двояйцевые) близнецы развиваются после оплодотворения сперматозоидами нескольких одновременно созревших яйцеклеток. Такие близнецы имеют разный генотип, и их фенотипические отличия обусловлены как генотипом, так и факторами внешней среды.

Монозиготные близнецы имеют большую степень сходства по признакам, которые определяются в основном генотипом. Например, они всегда однополы, у них одинаковые группы крови по разным системам (ABO, Rh, MN и др.), одинаковый цвет глаз, однотипны дерматоглифические узоры на пальцах, ладонях и стопах. Эти фенотипические признаки и используются в качестве критериев диагностики зиготности близнецов.

Способность к рождению однояйцевых и двуяйцевых близнецов является наследственным признаком и встречается примерно в 1,9% случаев. Причем $\frac{1}{3}$ всех близнецов бывают однояйцевыми. Закон о частоте рождения близнецов был сформулирован французским биологом Г. Эллином. Он пришел к выводу, что на 87 детей-одиночек рождается одна пара двоен, на 87 двоен – одна тройня, на 87 троен – одна четверня и т.д. То есть чем многоплоднее роды, тем реже они встречаются.

Частота рождения близнецов зависит также от возраста матери. На этом основании Д. Дункан сформулировал следующий закон. У женщины в возрасте 35 лет шансы рождения близнецов выше, чем у более молодых матерей, и вероятность рождения близнецов увеличивается в зависимости от количества предыдущих родов. Если женщина в возрасте 35 лет имеет 8 детей, то вероятность рождения у нее двойни выше, чем у женщин того же возраста, но имеющих 7, 6, 5 и т. д. детей. У женщин в возрасте после 45 лет вероятность рождения близнецов снижается.

Частота многоплодных беременностей зависит от гормонального влияния. Неодинакова она и у разных народов. Например, близнецов больше всего у американских негров и меньше всего у японцев.

Способность рожать близнецов наследуется по женской линии. Но И.И. Канаев (1959) приводит случаи влияния на ее наследуемость по линии отца. В конце XVIII в. первая жена крестьянина Шуйского уезда Федора Васильева (1707–1782 гг.) рожала 27 раз: 4 четверни, 7 троен, 16 двоен. Вторая жена – 8 раз: 2 тройни и 6 двоен. Всего у него было 87 детей.

На физическое и психическое развитие близнецов влияют особенности их внутриутробного развития. Судьба близнецов в значительной мере зависит от их положения в матке. Если один из них располагается невы-

годно для нормального развития, то другой может обогнать в развитии и вызвать его истощение и даже гибель. Нередко между близнецами в процессе эмбрионального развития возникают сосудистые анастомозы. Это способствует гормональному влиянию одного плода на другой через кровь. В результате один или оба близнеца могут оказаться недоразвитыми в физическом и половом отношении. Иногда у монозиготных близнецов с общей плацентой сосудистые анастомозы создают как бы третий круг кровообращения, который может использоваться преимущественно одним из близнецов. Это может явиться причиной аномалии развития или гибели одного либо даже обоих близнецов. Поскольку один из близнецов использует большую часть плаценты, у него может создаться избыток кровенаполнения сосудов. Это вызывает гипертрофию мышцы сердца, печени, повышение артериального давления, что приводит к гибели плода. Другой же близнец из-за недостатка крови может резко отставать в развитии, у него возможна атрофия мышцы сердца, что в итоге также может закончиться его смертью внутриутробно или сразу после рождения.

Редкий случай, когда вместо ожидаемого промежуточного между родителями (белой матери и отца-негра) цвета кожи, характерного для полигенного наследования, наблюдается сходство детей по цвету кожи: у мальчика с отцом, у девочки с матерью.

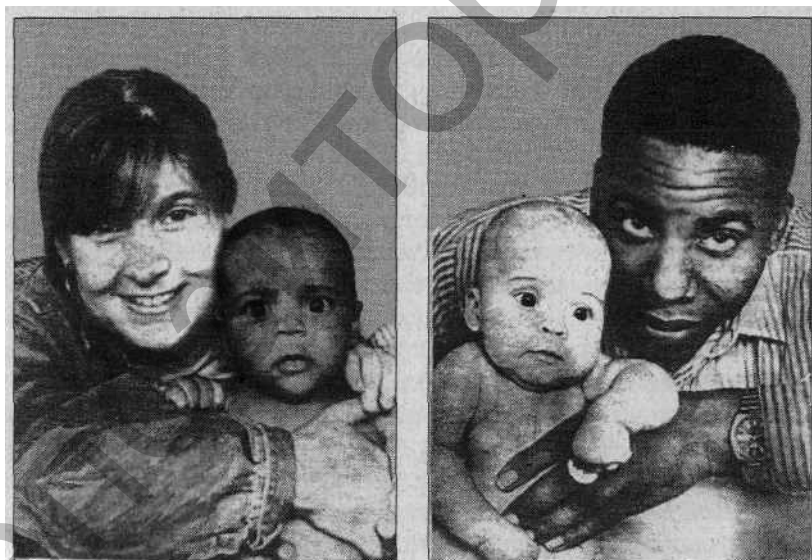


Рис. 23. Разнополые дизиготные (разноцветные) близнецы.

Мир облетела сенсационная новость: молодая женщина родила близнецов с разным цветом кожи: сын Риз – черный в папу, а дочка Луиза – белая, как мама. Молодые супруги живут вместе три года в пригороде Лондона в Тоттенхэме. Лечащий врач семьи говорит по поводу этого события: «Шанс родить “разноцветных близнецов” – один из миллиона». Профессор доктор Вальтер Фогель возражает ему: «Такое невозможно. Скорее всего дети от разных отцов. Ведь сперма может сохраняться в

теле женщины в течение трех дней». Это – ужасное подозрение... Однако счастливый отец верит в чудо смешанного зачатия. И он скорее всего прав – оба малыша, и черный, и белый, похожи на папу (рис. 23).

Особую группу среди монозиготных близнецов составляют необычные типы близнецов: двухголовые (обычно летальные случаи), каспофаги (сиамские близнецы). Они рождаются сросшимися и очень редко (один случай на 10 млн. нормальных родов). Срастание близнецов происходит в результате либо вторичного их соединения, либо вследствие неполного раздвоения единого зачатка. Сиамики близнецы всегда одинаковы по полу и чаще встречаются среди девочек. В настоящее время проводят хирургическое разделение близнецов. В 1811 г. родились Чанг и Энг – сиамики близнецы (по названию Сиам, ныне Таиланд), связанные тканевой перемычкой шириной около 10 см, в области пупка. Они прожили 63 года, были женаты на сестрах. Чанг имел 12, а Энг 10 детей. В 1874 г. умер от воспаления легких Чанг, а Энг, будучи здоровым, пережил его только на 2 часа. В 1950 г. В Москве родились девочки Маша и Даша, прожившие 53 года. У каждой из них сформировался свой характер: Даша – спокойная и ответственная, Маша – грубоватая, непослушная и физически крепкая. Но именно Маша несла практически всю тяжесть их общего тела, когда они передвигались.

Различают несколько вариантов близнецового метода.

Метод разлученных монозиготных близнецов используют для решения вопроса об относительной роли генотипа и среды в формировании изучаемого признака. С этой целью случайно разлученных близнецов через определенные промежутки времени подвергают тщательному медицинскому и психологическому обследованию. С помощью этого метода установлено, что разлученные близнецы по ряду признаков, (и психических), обнаруживают высокую степень внутрипарного сходства. Монозиготные близнецы в отличие от дизиготных обладают высокой конкордантностью в отношении как наследственных (шизофрения, эпилепсия, многие формы умственной отсталости), так и ненаследственных заболеваний. У монозиготных близнецов обнаруживается сходство в предрасположенности и к заболеванию раком, причем с одинаковой локализацией опухоли.

Метод контрольного близнеца (контроль по партнеру) применяется для подтверждения влияния на развитие признака внешних воздействий. С этой целью подбирают особенно похожие пары близнецов, страдающих одинаковыми недугами. Затем одного из них в зависимости от характера недуга подвергают медикаментозному, гормональному или психологическому воздействию, а другой служит контролем. Подобные наблюдения позволяют сделать вывод о том, что ребенок потенциально богат по своим интеллектуальным и психическим возможностям. Однако для их реализации требуются оптимальные адекватные условия.

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

удобно исследовать на тройне, четверне, пятерне. Среди близнецов создается собственный микромир для которого характерна резко выраженная поляризация во взаимоотношениях при сохранении очень большой дружбы. Психическая индивидуальность человека выражается в таких чертах, как личность, темперамент, характер. Личность проявляется с момента рождения человека и окончательно формируется в возрасте, когда его развитие определяется социальными факторами. Темперамент – это врожденные биологические особенности центральной нервной системы, тип нервной деятельности; он определяется генотипом. Характер – индивидуальные особенности психических реакций на внешние воздействия; то есть это фенотип. Проследить за формированием этих черт индивидуума, определить степень генетической обусловленности высших психических функций, познавательной способности, поведенческих реакций личности легче в близнецовом коллективе.

С помощью близнецового метода исследуют соотношение ролей наследственности и среды в возникновении и развитии олигофрении (слабоумия). Причиной умственной неполноценности близнецов иногда являются неблагоприятные условия внутриутробного развития. Предполагают, что патология заложена уже в самих механизмах возникновения близнецов, что и обуславливает большой процент среди них олигофренов. В нормальной популяции одна двойня рождается на 87 одиночных родов (2%), а в популяции олигофренов – одна двойня на 42 одиночки (4,7%).

7.3 Популяционно-статистический метод

Популяционно-статистический метод изучения генетики человека основан на использовании закона Харди-Вайнберга и позволяет определять частоту генов и генотипов в популяциях людей. Например, гомозиготы по гену HbS в Республике Беларусь практически не встречаются, а в странах Западной Африки частота их варьирует от 25% в Камеруне, до 40%, в Танзании. Изучение распространения генов среди населения различных географических зон (*геногеография*) дает возможность установить центры происхождения различных этнических групп и их миграцию, определить степень риска появления наследственных болезней у отдельных индивидуумов.

7.4 Цитогенетический метод

Цитогенетический метод основан на микроскопическом исследовании кариотипа.

Этапы исследования кариотипа:

- 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 кариотипа;
- 7) вырезание хромосом и построение идиограммы.

В настоящее время процесс изучения кариотипов проводится с помощью специальных программ. В 70-е годы был разработан метод дифференциального окрашивания хромосом человека, который показал, что каждая пара хромосом имеет свой специфический характер чередования неокрашенных, светло- и темноокрашенных дисков. Он позволяет выявлять геномные (болезнь Дауна) и хромосомные (синдром «кошачьего крика») мутации.

На Парижской конференции по стандартизации и номенклатуре хромосом человека (1971) были приняты правила описания символического обозначения кариотипа человека в норме и при патологических состояниях, обусловленных мутациями хромосом. Так нормальный мужской кариотип принято обозначать в виде формулы $46,XY$, а нормальный женский – $46,XX$. При наличии мутагенных изменений, отмечаются лишняя хромосома кариотипа, нехватка хромосомы и имеющиеся структурные изменения отдельных хромосом.

Кариотип больного записывают в такой последовательности: общее количество хромосом, набор гетерохромосом, номер хромосомы, короткого или длинного плеча и избыток (+) или нехватка (-) генетического материала. Например, болезнь Дауна у мальчика: $47,XY,21+$; синдром «кошачьего крика» у девочки: $46,XX,5p-$. Длинное плечо обозначается (*q*); короткое плечо – (*p*).

Например, запись $46, XY, 3q+$ характеризует мужской кариотип с 46 хромосомами, где длинное плечо (*q*) одной из хромосом третьей пары длиннее, чем в норме. Обозначение $47, XX, 14+ p+$ указывает на женский кариотип с 47 хромосомами, включая добавочную хромосому 14 с удлиненным коротким (*p*) плечом. При записи $46, XX, del(1)(q21)$ речь идет о женском кариотипе с 46 хромосомами и с делецией хромосомы 1 (в первом сегменте второго района ее длинного плеча).

7.5 Биохимические методы

Биохимические методы основаны на изучении активности ферментных систем либо по активности самого фермента, либо по количеству конечных продуктов реакции, катализируемой данным ферментом. Применяют хроматографические, флуорометрические, радиоиммунологические и другие методы. Они позволяют выявлять генные мутации – причины болезней обмена веществ (например, фенилкетонурия, серповидно-клеточная анемия). Они могут применяться и как экспресс-методы.

С помощью биохимических нагрузочных тестов можно выявлять гетерозиготных носителей патологических генов, например фенилкетонурии.

Обследуемому человеку вводят внутривенно определенное количество аминокислоты фенилаланина и через равные промежутки времени определяют ее концентрацию в крови. Если человек гомозиготен по доминантному гену (AA), 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 в два раза медленнее, так как у гетерозиготного организма содержание активной формы фермента вдвое ниже, чем у доминантной гомозиготы (ген a кодирует неактивную форму фермента).

Аналогично проводятся тесты, выявляющие предрасположенность к сахарному диабету и другим болезням обмена веществ.

7.6 Методы рекомбинантной ДНК

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

Метод клонирования ДНК позволяет изолировать отдельные гены или их фрагменты (ферменты рестриктазы), создавать неограниченное количество их копий (фермент ДНК-полимераза), транскрибировать (фермент РНК-полимераза) и транслировать изолированные гены (получать кодируемые полипептиды). Это стало возможным благодаря открытию ферментов-рестриктаз. Разные рестриктазы «распознают» различные последовательности нуклеотидов и «разрезают» ДНК в разных местах – *сайтах*, что позволяет выделять отдельные гены.

Метод гибридизации нуклеиновых кислот позволяет устанавливать порядок нуклеотидов в молекуле ДНК и обнаруживать единственный ген среди десятков тысяч. Линейные отрезки двухцепочечной ДНК (выделенные с помощью рестриктаз) подвергают тепловой обработке и получают одноцепочечные фрагменты (*денатурирование*). Далее денатурированную ДНК инкубируют при таких условиях ($t = 37^\circ\text{C}$), когда происходит гибридизация, т.е. взаимное распознавание двух комплементарных нитей посредством спаривания азотистых оснований. Часто для идентификации порядка нуклеотидов используют в качестве зонда одну радиоактивную нить ДНК с известной последовательностью нуклеотидов. Гомологичные последовательности можно идентифицировать как полностью, так и частично. Различные модификации этого метода позволяют в клинике анализировать очень малые количества ДНК, взятые у больного.

7.7 Методы генетики соматических клеток

Методы генетики соматических клеток дают возможность изучать многие вопросы генетики человека в эксперименте. Для культивирования чаще используют клетки соединительной ткани (фибробласты) и лимфоциты крови.

На искусственных питательных средах можно осуществлять клонирование соматических клеток, т.е. получать потомство одной клетки. Все потомки будут иметь одинаковый генотип (как монозиготные близнецы), что позволяет на клеточном уровне изучать роль генотипа и среды в проявлении признаков. Проводят селекцию (отбор) клеток с заранее заданными свойствами. Для этого используют селективные питательные среды. Например, если в питательную среду добавить не лактозу, а другие сахара, то среди большого числа клеток найдется несколько, которые смогут существовать без лактозы, и в дальнейшем можно будет получить клон таких клеток.

Наибольший интерес для генетики человека представляет метод гибридизации клеток. В 1960 г. французский ученый Ж. Барский, выращивая в культуре клетки двух линий 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, инактивированного ультрафиолетом, частота гибридизации клеток значительно увеличивается. 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 двуядерного гетерокариона образуются две одноядерные клетки, каждая из которых представляет собой синкарион – настоящую гибридную клетку, содержащую хромосомы обеих родительских клеток, т. е. происходит объединение двух генотипов (рис. 24). Гибридизация возможна между клетками организмов не только одного, но и разных видов (человек-мышь), и даже разных типов (человек-комар). Синкарионы обычно удается получать при гибридизации в пределах класса.

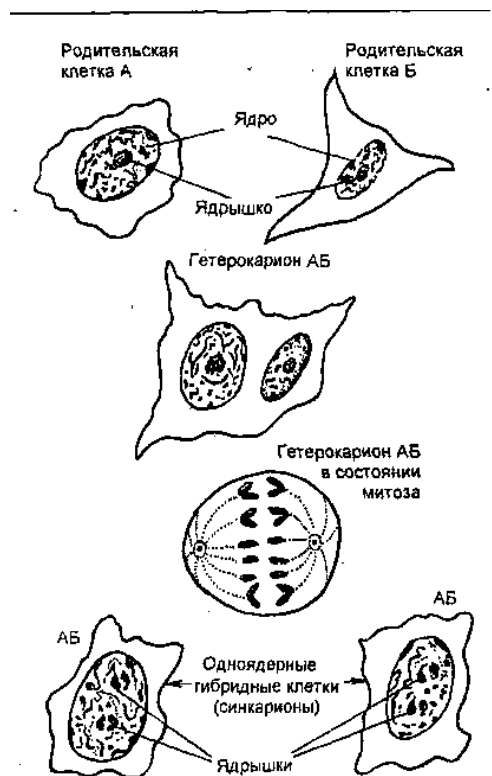


Рис. 24. Гибридизация соматических клеток с образованием синкарионов

Например, гибридные клетки человека и мыши имеют 43 пары хромосом: 23 – от человека и 20 – от мыши.

В гибридных клетках функционируют хромосомы как человека, так и мыши, гены которых определяют синтез соответствующих полипептидов. Морфологически можно отличить каждую из хромосом (дифференциальное окрашивание). В дальнейшем происходит постепенное удаление хромосом того организма, клетки которого имеют более медленный темп размножения. У гибридных клеток человека-мыши удаляются хромосомы человека. Если в гибридной клетке отсутствует какая-либо хромосома и не происходит синтез

определенных белков, то гены, детерминирующие их синтез, локализованы в данной хромосоме. Таким образом, данный метод позволяет устанавливать группы сцепления у человека, а используя нехватки и транслокации, выяснять и последовательность расположения генов, т.е. строить генетические карты хромосом человека.

7.8 Биологическое моделирование

Биологическое моделирование определенных наследственных аномалий человека можно проводить на мутантных линиях животных, имеющих сходные нарушения. Например, у собак встречается гемофилия, обусловленная рецессивным X-сцепленным геном, у мышей – несращение губы и нёба, сходное с аналогичной аномалией человека, у хомяков и крыс – сахарный диабет, ахондроплазия, мышечная дистрофия и др. Хотя мутантные линии животных не дают точной картины наследственных болезней человека, даже частичное воспроизведение их фрагментов в ряде случаев позволяет выявить механизмы первичного отклонения от нормы.

Теоретическую основу биологического моделирования в генетике человека дает закон гомологичных рядов в наследственной изменчивости Н.И. Вавилова. Генетически близкие виды и роды характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости.

В настоящее время метод биологического моделирования применяется в основном для изучения мутагенного и тератогенного действия но-

вых лекарственных препаратов перед их клиническими испытаниями, а также для решения вопросов генной инженерии.

7.9 Математическое моделирование

Математическое моделирование – это метод создания и изучения математических моделей. Его применяют для расчетов частот генов в популяциях при различных воздействиях окружающей среды (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). Математические методы широко применяются в тех случаях, когда невозможно использование экспериментальных методов (например, анализ большого количества сцепленных генов у человека).

7.10 Экспресс-методы

Экспресс-методы – это методы быстрой предварительной диагностики наследственных болезней человека. Они часто используются для обследования больших контингентов людей с целью выявления наследственной патологии. Это, например, скрининг-методы, применяемые при проведении просеивающих программ (скрининг новорожденных на фенилкетонурию, гипотиреоз; беременных – на содержание альфа-фетопротеина в крови, что позволяет предположить у плода некоторые пороки развития).

К эспресс-методам предъявляются определенные требования:

- метод должен быть диагностически значимым, т. е. положительные и отрицательные результаты должны соответствовать наличию или отсутствию заболевания;
- метод должен быть надежным: один и тот же образец при независимой двукратной проверке должен давать одинаковый результат;
- исследованию необходимо подвергать легко доступный материал (кровь, моча) в малых количествах (пятна капиллярной крови, высушенной на фильтровальной бумаге);
- метод должен быть приемлемым для обследуемых и врачей;
- метод должен быть экономичным.

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

Биохимические и иммунологические эспресс-методы (флюорометрические, хроматографические, радиоиммунные и др.) широко используются для быстрой предварительной диагностики наследственных болезней обмена веществ.

Выявление X- и Y-хроматина чаще осуществляется посредством соскоба клеток слизистой оболочки щеки (буккальный эпителий). Для выявления ахроматина мазки окрашивают любой ядерной краской и просматривают препараты под обычным световым микроскопом. Этот метод позволяет определить количество X-хромосом в кариотипе по количеству телец Барра – их на одну больше, чем глыбок X-хроматина.

Для выявления Y-хроматина мазки окрашивают 0,005%-м раствором акрихин-иприта и просматривают под люминесцентным микроскопом. Y-хромосома дает яркое зеленое свечение. Этот метод позволяет установить количество Y-хромосом в кариотипе. Оно равно количеству светящихся точек.

Дерматоглифический анализ – это изучение папиллярных узоров пальцев, ладоней и стоп. На этих участках кожи имеются крупные дермальные сосочки, а покрывающий их эпидермис образует гребни и борозды. Дерматоглифические узоры обладают высокой степенью индивидуальности и остаются неизменными в течение всей жизни, поэтому их ис-

пользуют для определения зиготности близнецов, для идентификации личности в криминалистике (*дактилоскопия*) и др.

Папиллярные гребни на различных участках гребешковой кожи образуют узоры разного типа и ориентации. Узоры изучают по отпечаткам, сделанным на бумаге, после нанесения на кожу типографской краски. На пальцевых подушечках имеются узоры трех типов: дуги (A-arch), петли (L-loop) и завитки (W-whorl). Для большинства узоров характерна *дельта* (*трирадиус*) – место, где сходятся три разнонаправленные папиллярные линии. *Дуга* представляет собой открытый, бездельтовый узор, *петля* – замкнутый с одной стороны, однодельтовый узор, *завиток* – полностью замкнутый, двухдельтовый узор. Иногда встречаются сложные комбинированные узоры. Количественным показателем узора является *гребневой счет* – число папиллярных линий между дельтой и центром узора. Гребневой счет дугового узора равен нулю (25).

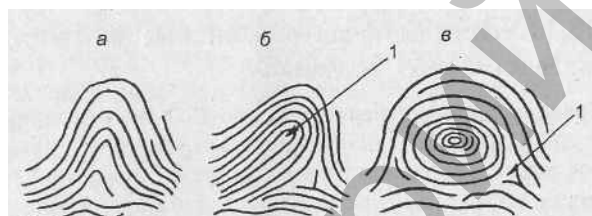


Рис. 25. Основные типы папиллярных узоров подушечек пальцев рук:
а – дуга; б – петля (1 – центр узора); в – завиток (1 – дельта)

Петлевые узоры в зависимости от расположения дельты и открытого фрагмента разделяют на *ульнарные* (L^u), открытые в сторону мизинца, и *радиальные* (L^r), открытые в сторону большого пальца. Частота радиальных петель у здоровых людей невелика (0,2–10%).

В генетических работах часто используется количественная характеристика узора, или гребневой счет. *Гребневой счет* представляет количество гребней от дельты до центра узора. Для определения этого показателя между точкой трирадиуса и центром узора на отпечатке проводят карандашом прямую черту и подсчитывают число гребней, которые она пересекала. В подсчет не входят ни точка трирадиуса, ни центральная линия узора.

Гребневой счет определяется для каждого пальца отдельно и суммарно для пяти пальцев каждой руки. Общая сумма гребневых счетов обеих рук называется «общим гребневым счетом» и обозначается TRC (total ridge count). Выявлена следующая закономерность: чем больше на пальцах дуг, тем меньше показатель TRC. При наличии завитков и сложных узоров в общий гребневой счет входит только число гребней с той стороны пальца, где их больше.

Гребневой счет варьируется у разных людей и на разных пальцах от 0 до 300 (на 10 пальцах). Он не связан с полом, но половые хромосомы оказывают влияние на этот признак, причем влияние X-хромосом более

сильное, чем Y-хромосом. У родителей с высоким гребневым счетом дети также характеризуются высоким гребневым счетом, и, наоборот. Гипотеза о полигенном наследовании гребневого счета была предложена в 1931 г. Боннэви. В настоящее время предложена гипотеза о полигенном определении типа узора на пальцах. Согласно этой гипотезе наиболее высокая степень наследуемости петлевых узоров – 95,2%; завитков – 84,1% и у дуг – 38,9%.

Распространенность людей, на пальцах рук которых встречаются только одни петли, составляет в зависимости от национальности, от 8 до 35%. Например, у китайцев петли на рисунке пальцев довольно редки. У европейцев, особенно немцев, их максимум. Что же касается русских, то исследователи насчитали от 8 до 13% с десятью петлями. Обладатели ульнарных (обращенных к мизинцу) петель на всех пальцах оказываются наиболее компанейскими, терпимыми, доброжелательными, понимающими людьми. О таких говорят: «с золотым характером». Если они мрачны, значит, у них действительно серьезные неприятности. Замечено, что и живут такие люди долго. Так, у кавказских долгожителей на кончиках пальцев наблюдаются исключительно ульнарные петли.

А вот обладатели большого количества завитков производят впечатление людей себе на уме. С ними надо быть начеку. Их характер так же сложен, как и узор на пальцах. Они вездесущи, склонны к авантюре, все время ищут приключений. Однако, благодаря пластичности здоровья, неприятности для них проходят абсолютно бесследно. Люди с десятью завитками – это созерцатели, предпочитающие ни во что не вмешиваться, потому что прекрасно знают: они не смогут сделать что-то настолько хорошо, как хотелось бы. Это лентяи, лежебоки, наблюдающие мир со стороны. Такой узор более распространен на Востоке.

И все же самый тяжелый характер у людей с большим числом дуговых узоров. Они упорно идут к своей цели. Чаще остальных занимают руководящие посты или уходят в тень - не выносят никакого давления. Их отличают формальный взгляд на мир и равнодушие к творчеству. Не терпят интриг и очень предсказуемы, откровенны, прямодушны и незлопамятны. Здоровье у таких людей крайне хрупкое. Большим испытанием для них могут оказаться жара, длительные поездки в транспорте, резкие перепады давления, алкоголь... Но, несмотря на слабое здоровье, они всегда занимают определенную нишу, где чувствуют себя очень комфортно.

Узоры, аналогичные пальцевым, имеются и на ладонях – в области тенара и гипотенара и на II, III, IV и V межпальцевых промежутках. В межпальцевых промежутках имеются трирадиусы (a , b , c , d), а вблизи браслетной складки расположен главный ладонный трирадиус t . Если соединить трирадиусы a , d и t , то получим *главный ладонный угол* atd , который в норме не превышает 57° .

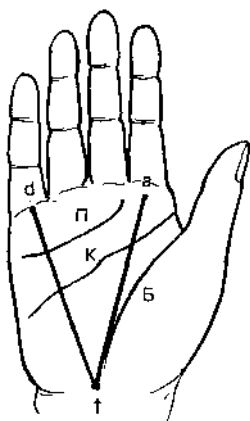


Рис. 26. Схема флексорных борозд (Б – большого пальца, К – косая, П – поперечная) и главного ладонного угла (*atd*)

На ладони различают 3 главные флексорные (сгибательные) борозды: борозда большого пальца, косая и поперечная борозды. Иногда косая борозда сливается с поперечной в одну четырехпальцевую борозду (ЧПБ). Частота ее встречаемости в норме не превышает 5% (рис. 26).

Сочетание радиальных петель на IV и V пальцах, четырехпальцевой борозды и главного ладонного угла в $60-86^\circ$ дает основание предполагать наследственное происхождение заболевания

7.11 Иммуногенетика

Изучением особенностей генетического контроля иммунного ответа занимается иммуногенетика. Одновременно она исследует механизмы совместимости или несовместимости тканей при трансплантации, а также механизмы генетического гомеостаза внутренней среды организма. Иммуногенетика подразделяется на молекулярную и клеточную.

Молекулярная иммуногенетика изучает механизмы гуморального иммунитета и в свою очередь подразделяется на *генетику антигенов* и *генетику иммуноглобулинов* т.е. антител.

Антигенами называются природные или искусственно синтезированные соединения, способные вызывать иммунный ответ. Ими могут быть лишь чужеродные для организма вещества. Свойствами антигенов обладают белковые макромолекулы, полисахариды и их комплексы с белками и липидами, нуклеиновые кислоты.

Предметом изучения иммуногенетики служат *эритроцитарные и лейкоцитарные антигены*.

Эритроцитарные антигены – это антигены систем групп крови. К настоящему времени описано около 13 таких систем (в том числе системы АВО и резус-принадлежности), включающих около 100 антигенов. В системе АВО выявлены 4 группы крови, различия между которыми состоят в разной комбинации двух антигенов - специфических эритроцитарных белков А и В. Кроме того, в сыворотке крови у людей содержатся антитела α и β к тем антигенам, которых нет в эритроцитах:

Возможны четыре варианта сочетания агглютиногенов и агглютининов. Вместе эти варианты составляют систему групп крови АВО:

- О (I) группа констатируется при отсутствии антигенов А и В на эритроцитах;

- А (II) группа устанавливается при обнаружении у человека только антигена типа А;
- В (III) группа характеризуется наличием на эритроцитах антигена В;
- АВ (IV) группа определяется при наличии у человека одновременно А и В антигенов.

Система АВО определяется тремя аллельными генами, которые расположены на длинном плече 9-й хромосомы и обозначаются I^o , I^A , I^B . При этом I^o является рецессивным, а I^A и I^B – доминантными генами и наследуются как аутосомные менделирующие признаки.

Человек с 0 (I) группой крови – это гомозигота по аллелю $I^o(I^oI^o)$. Вторая группа крови – А (II) – обнаруживается как при гомозиготности организма по гену I^A (I^AI^A), так и гетерозиготности с геном I^o (I^AI^o). Третья группа – В (III) – также возникает при двух вариантах генотипа человека: I^BI^B и I^BI^o . Четвертая группа крови – АВ (IV) – формируется при одновременном наличии в организме обоих доминантных аллельных генов: I^AI^B (табл. 5).

Наиболее распространена первая группа крови; обладателей ее – от 40 до 50% всех людей. Несколько меньше людей со второй группой крови – их 30-40% от всего количества людей. Обладателей третьей группы крови еще меньше – 10–20%. И только 5% людей имеют четвертую группу крови.

Таблица 5

Сочетаемость групп крови у детей и родителей

Сочетания у родителей групп крови	Образование генных пар	Вероятность наследования детьми той или иной группы крови
OxO	OOxOO	Только O
OxA	OOxAO OOxAA	$\frac{1}{2}$ O, $\frac{1}{2}$ A (AO) только A (AO)
OxB	OOxBO OOxBB	$\frac{1}{2}$ O, $\frac{1}{2}$ B(BO) только B (BO)
OxAB	OOxAB	$\frac{1}{2}$ A (AO), $\frac{1}{2}$ B (BO)
AxA	AOxAO AOxAA AAxAA	$\frac{3}{4}$ A ($\frac{1}{2}$ AO, $\frac{1}{4}$ AA), $\frac{1}{4}$ O только A ($\frac{1}{2}$ AO, $\frac{1}{2}$ AA) только A (AA)
AxB	AOxBO AAxBO AOxBB AAxBB	$\frac{1}{4}$ O, $\frac{1}{4}$ A (AO), $\frac{1}{4}$ B (BO), $\frac{1}{4}$ AB $\frac{1}{2}$ A (AO), $\frac{1}{2}$ AB $\frac{1}{2}$ B (BO), $\frac{1}{2}$ AB только AB
AxAB	AOxAB AAxAB	$\frac{1}{2}$ A ($\frac{1}{4}$ AO, $\frac{1}{4}$ AA), $\frac{1}{4}$ B(BO), $\frac{1}{4}$ AB $\frac{1}{2}$ A (AA), $\frac{1}{2}$ AB
BxB	BOxBO BOxBB BBxBB	$\frac{3}{4}$ B ($\frac{1}{2}$ BO, $\frac{1}{4}$ BB), $\frac{1}{4}$ O только B ($\frac{1}{2}$ BO, $\frac{1}{2}$ BB) только B (BB)
BxAB	BOxAB BBxAB	$\frac{1}{2}$ A ($\frac{1}{4}$ AO, $\frac{1}{4}$ AB), $\frac{1}{2}$ B ($\frac{1}{4}$ BO, $\frac{1}{4}$ BB), $\frac{1}{2}$ B (BB), $\frac{1}{2}$ AB
ABxAB	ABxAB	$\frac{1}{4}$ A(AA), $\frac{1}{4}$ B (BB), $\frac{1}{2}$ AB

Кроме групп крови системы АВО большое значение имеет резус-фактор. Он был открыт в 1940 г. К. Ландштейнером и А. Винером.

Резус-фактор – это липопротеид, расположенный на мембранах эритроцитов у 85% людей. Если он обнаруживается у человека, то говорят о резус-положительной принадлежности крови (Rh+). При отсутствии резус-фактора (15% населения Земли) регистрируется резус-отрицательность (Rh-). В настоящее время известно три пары неаллельных генов, расположенных близко друг к другу на 1 хромосоме и контролирующих фенотипическое проявление резус-фактора.

Установлено, что Rh – положительные индивиды являются доминантными гомозиготами по доминантному гену (DD) или гетерозиготами (Dd). Резус отрицательные индивиды rh – будут гомозиготой по рецессивному аллелю (dd). Например, все потомки резус-отрицательной женщины и мужчины, гомозиготного по резус-положительной группе крови, окажутся Dd – положительный резус фактор. В ситуации, когда гетерозиготный мужчина вступает в брак с резус-отрицательной женщиной, их дети с равной вероятностью могут родиться как с Dd (+), так и dd (-) группами крови.

Лейкоцитарные антигены – это трансплантационные антигены. Они участвуют в развитии реакции отторжения тканей при трансплантации. Эритроцитарные и лейкоцитарные антигены наследуются независимо.

При иммунологической реакции в ответ на внедрение антигена образуются антитела, или иммуноглобулины. Они представляют собой специфические белковые молекулы, вызывающие нейтрализацию антигена. Их выработку стимулируют свободные макромолекулы, вирусы, бактерии, опухолевые клетки. Иммуноглобулины синтезируются в клетках лимфоидных тканей на полирибосомах и после этого попадают в цитоплазму. Дальнейшая их судьба различна: либо выделяются в кровь в виде гуморальных антител, либо, включаясь в клеточную мембрану, образуют специфические распознающие антиген рецепторы. В связи с этим различают антитела гуморальные и клеточные. Первые свободно циркулируют в крови и других жидкостях тела, вторые остаются связанными с родительскими лимфоцитами.

Известно пять классов иммуноглобулинов: *IgG*, *IgM*, *IgA*, *IgD* и *IgE*. *Иммуноглобулины IgM* в ответ на внедрение антигена появляются первыми и образуют с ним первую непрочную связь. По мере усиления иммунной реакции *IgM* сменяется *IgG* – основным компонентом сыворотки крови, действующим против микроорганизмов. *IgG* образует более прочные связи с антигеном и создает с ним единый комплекс, готовый для удаления из организма. Следовательно, *IgG* обеспечивает фагоцитоз. *Иммуноглобулин IgA* содержится в слизистых жидкостях организма и выполняет функцию защиты наружных поверхностей от внешней инфекции. *IgE* – главный фактор, вызывающий аллергические реакции организма и способствующий нейтрализации и удалению кишечных паразитов.

Механизмы клеточных взаимодействий при развитии иммунного ответа, а также механизмы его наследования изучает **клеточная иммунология**.

Основными компонентами иммунной системы являются малые лимфоциты: *Т-лимфоциты* (лимфобласты) и *В-лимфоциты* (плазматические клетки). Они содержат внешне инертное ядро и небольшое количество цитоплазмы. Уровень метаболизма в них низкий, но после поступления сигнала от антигена резко повышается. В результате этого клетки увеличиваются и начинают делиться.

Т-лимфоциты образуются в тимусе в процессе созревания стволовых клеток, т.е. лимфоцитов, формирующихся в костном мозге и других кроветворных органах. Различают три типа Т-лимфоцитов: *клетки-киллеры*, *клетки-хелперы* и *клетки-супрессоры*.

Клетки-киллеры («убийцы») выполняют функцию атакующих агентов, вступают в реакцию с чужеродными клетками-мишенями и погибают. Чужеродные антигены они распознают с помощью специальных рецепторов, находящихся на их поверхности. В результате взаимодействия лимфоцитов с чужеродными клетками в зоне контакта выделяются гидролитические ферменты (лимфокины), содержащиеся в лизосомах киллеров. Они привлекают макрофагов. Последние путем фагоцитоза уничтожают чужеродный материал. Таким же образом Т-лимфоциты вызывают разрушение и отторжение трансплантата и обеспечивают противовирусную защиту.

Клетки-хелперы («помощники») осуществляют индукцию В-лимфоцитов.

Клетки-супрессоры угнетают Т- и В-лимфоциты и тем самым подавляют иммунный ответ. Так что снижение иммунитета может быть обусловлено не только ослаблением реакции активных клеток (киллеров, хелперов и В-лимфоцитов), но и усилением активности клеток-супрессоров.

В-лимфоциты у птиц созревают в фабрициевой сумке, у мышей и других млекопитающих – в печени плода. Они обеспечивают гуморальный иммунитет. Если в процессе развития организма созревание β -клеток нарушается, то гуморальный иммунитет подавляется. В нормальных условиях молекулы иммуноглобулинов внедряются в цитоплазматическую мембрану В-лимфоцитов. Их активные центры обращены наружу и выполняют роль рецепторов. Причем каждый лимфоцит несет только какой-то один тип рецептора. Кроме того, В-лимфоциты вырабатывают растворимые антитела, которые выделяются в сыворотку крови. При нарушении процесса образования плазматических клеток антитела не образуются.

Таким образом, иммунный ответ Т- и В-клеток на внедрение чужеродного агента может быть двух типов: *гуморальный* и *клеточный*. При гуморальном ответе В-лимфоциты выделяют в кровь или околочлеточную жидкость антитела (иммуноглобулины). При клеточном ответе вступают во взаимодействие друг с другом различные клетки иммунной системы.

ТЕМА 8

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

8.1 Особенности клинических проявлений наследственной патологии

В настоящее время в связи с уменьшением инфекционных и других заболеваний увеличивается роль болезней с наследственной этиологией. Зарегистрировано свыше 3000 заболеваний, в этиологии которых ведущая роль отводится наследственному фактору. Каждый год в мире рождается около 1,5 млн. детей с наследственными болезнями. Почти 10% из них погибает в первый год жизни. В странах с развитым здравоохранением дети с наследственной патологией в больницах общего профиля составляют 15–20%. Из детей умерших до 1 года, 30% погибают от наследственных болезней.

Любые заболевания (офтальмологические, эндокринные, урологические, кожные и др.) имеют свои характерные черты. Точно так же и для наследственных болезней имеются свои особенности, каждую из которых нельзя рассматривать как нечто абсолютное. Для наследственной патологии характерны следующие особенности:

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

2. *Хроническое прогрессирующее течение.* Прогрессирующим называется течение заболевания с постоянным ухудшением общего состояния и с нарастанием негативных симптомов у пациента. Хронический характер течения наследственных болезней определяется постоянным функционированием мутантного гена. Степень прогрессирующей для одного и того же заболевания может различаться.

3. *Относительная резистентность к терапии.* Хорошие результаты достигнуты в лечении определенных форм наследственной патологии. Например, фенилкетонурия, адреногенитальный синдром и др.

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

5. *Семейный характер заболевания.* Если при сборе анамнеза выявляются сходные случаи заболевания в семье, то это служит прямым указанием на наследственный характер болезни. В то же время наличие заболевания только у одного из членов родословной не исключает наследственного характера этой болезни. Так как заболевание может быть результатом

новой доминантной мутации у одного из родителей или гетерозиготности обоих родителей по рецессивному заболеванию.

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

8.2 Классификация наследственной патологии

Всю наследственную патологию можно разделить на пять групп (табл. 6).

1. Генные болезни – это заболевания, вызываемые генными мутациями. Они передаются из поколения в поколение и наследуются по законам Менделя.

2. Хромосомные болезни – это заболевания, возникающие в результате хромосомных и геномных мутаций.

3. Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные болезни) – это заболевания, возникающие в результате соответствующей генетической конституции и наличия определенных факторов внешней среды. При воздействии средовых факторов реализуется наследственная предрасположенность.

4. Генетические соматические болезни - группа генетических болезней, возникающих в результате мутаций в соматических клетках, выделена совсем недавно. К ней относятся некоторые опухоли, отдельные пороки развития, аутоиммунные заболевания.

5. Болезни генетической несовместимости матери и плода. Они развиваются в результате иммунологической реакции организма матери на антиген плода.

8.3 Генные болезни

Генные болезни – это разнообразная по клинической картине группа заболеваний, обусловленная мутациями единичных генов.

Число известных в настоящее время моногенных наследственных заболеваний составляет около 4000 нозологических форм. Встречаются эти заболевания с частотой 1:500 – 1:100000 и реже.

В одном и том же гене возникают разнообразные виды мутаций. Известно, что одна и та же нозологическая форма может быть обусловлена различными мутациями. Например, в гене муковисцидоза описано свыше 1000 мутаций, около 300 из которых вызывают клинические проявления. В каждом гене может возникать до нескольких десятков и даже сотен мутаций, ведущих к заболеваниям.

Таблица 6

Наследственные болезни

Генные болезни			Хромосомные болезни		Мультифакториальные
Генные болезни обмена веществ (на патогенетическом принципе)	Генные болезни (на генетическом принципе)	Генные болезни (на клиническом принципе)	обусловленные изменением числа и структуры половых хромосом	обусловленные изменением числа и структуры ауто-сом	Полигенные
Нарушения аминокислотного обмена (фенилкетонурия)	Аутосоно-доминантные (синдромы Ваарденбурга, Стиклера, Марфана, падагра, полидактилия)	Моногенные заболевания нервной системы	Синдром Шерешевского-Тернера,	Синдром Дауна	Сердечно-сосудистые: ревматизм, атеросклероз и др.
Нарушения обмена углеводов (сахарный диабет, галактоземия, гликогеновая болезнь)	Аутосомно-рецессивные (фенилкетонурия, муковисцедоз, синдром Ушера, общий альбинизм, галактоземия, сахарный диабет)	Моногенные заболевания дыхательной системы	Синдром Клайнфельтера	Синдром Эдвардса	ЦНС: эпилепсия, шизофрения и др.
Нарушения липидного обмена (амавротическая идиотия – болезнь Тей-Сакса, муколипидозы)	X-сцепленные доминантные (витамины – Д-ризистентный рахит (фосфатдиабет); коричневая окраска эмали зубов, синдром Ретта).	Моногенные заболевания сердечно-сосудистой системы	Синдром трисомии - X	Синдром Патуа	Кожные: атипический дерматит, псориаз и др.
Нарушения стероидного обмена (адреногенитальный синдром)	X-сцепленные рецессивные (псевдогипертрофическая мышечная дистрофия Дюшенна, синдром Мартина - Белла, гемофилия А и В, дальтонизм)	Моногенные заболевания кожи		Структурные аномалии хромосом: синдром «кошачьего крика»	Дыхательной системы: бронхиальная астма и др.
Нарушения пуринового и пиримидинового обмена (подагра, синдром Леша-Нихана)	Y-сцепленные (голандрические) (синдактилия – сращение 2 и 3 пальцев на ноге; гипертрихоз (волосатость) края ушной раковины)	Моногенные заболевания органов зрения			Выделительной системы: нефриты, мочекаменная болезнь и др.
Нарушения свертывающей системы крови (гемофилия А, В, С)	Митохондриальные (Болезни Лея и Кернса-Сейра, синдромы Пирсона, Вольфрама, миопатии, кардиомиопатии)	Психические моногенные заболевания			Пищеварительной системы: язвенная болезнь, цирроз печени, неспецифический язвенный колит и др.
Нарушения обмена металлов (болезнь Вильсона)		Эндокринные моногенные заболевания			
Наследственные нарушения гемма и порфирина. (Гемоглобинопатии)					
Наследственные нарушения обмена соединительной ткани (синдром Марфана, мукополисахаридозы)					
Наследственные нарушения всасывания в пищеварительном тракте (муковисцедоз, непереносимость лактозы)					

Но мутационное изменение первичной структуры белка часто приводит к гибели клетки, и мутация не реализуется в наследственную болезнь. Такие белки называются *мономорфными*. Они обеспечивают основные функции клетки, сохраняя стабильность ее видовой организации.

Особенности наследования генных заболеваний определяются законами Менделя. Мутации могут возникать в любых генах, приводя к нарушению структуры соответствующих полипептидных цепей белковых молекул. Так как в организме человека содержится более 100000 различных видов белков, то это объясняет разнообразие клинических проявлений моногенных заболеваний. В зависимости от функции измененного белка будут происходить биохимические изменения в организме, приводя к специфической клинической картине наследственного заболевания. Например, при мутации генов, контролирующей структуру белка - коллагена, возникает поражение соединительной ткани.

Схему патогенеза генных болезней можно представить следующим образом: мутантный аллель → патологический первичный продукт → цепь последующих биохимических реакций → клетки → органы → организм.

Патологический процесс, возникающий в результате мутации единичного гена, проявляется одновременно на молекулярном, клеточном и органном уровнях у любого индивида.

Генные болезни обусловлены двумя видами изменений белковых продуктов. Первая группа болезней связана с качественными изменениями белковых молекул, т.е. с наличием у больных аномальных белков (например, аномальные гемоглобины), что обусловлено мутациями структурных генов. Вторая группа болезней характеризуется количественными изменениями содержания нормального белка в клетке (повышенное, пониженное), что обусловлено чаще всего мутациями функциональных генов, т.е. связано с нарушениями регуляции работы структурных генов. Эти нарушения могут происходить на различных уровнях:

- *претранскрипционном* (увеличение или уменьшение числа копий гена);
- *транскрипционном* (генетические дефекты могут приводить к нарушению транскрипции всего гена и изменению объема синтеза соответствующего белка);
- *процессинга и сплайсинга про-и-РНК* (нарушения на уровне «вырезания» неинформативных участков про-и-РНК и «сшивания» информативных участков);
- *трансляционном* (нарушения на уровне сборки белковой молекулы в рибосоме);
- *посттрансляционном* (нарушения на уровне образования вторичной, третичной и четвертичной структур белковой молекулы).

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. Общая частота генных болезней в популяциях людей составляет 2–4%.

Существует несколько подходов к классификации моногенных наследственных болезней: генетический, патогенетический, клинический и др.

Наиболее часто пользуются классификацией, основанной на *генетическом принципе*. Согласно ей моногенные болезни можно подразделять по типам наследования:

- аутосомно-доминантные,
- аутосомно-рецессивные,
- Х-сцепленные доминантные,
- Х-сцепленные рецессивные,
- Y-сцепленные (голандрические)
- митохондриальные.

Эта классификация наиболее удобна, так как сразу позволяет сориентироваться относительно ситуаций в семье и прогноза потомства.

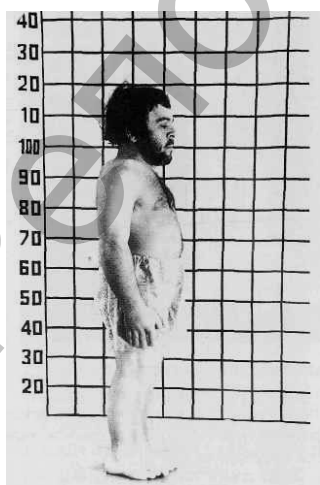
Вторая классификация основана на *клиническом принципе*, т.е. на отнесении болезни к той или иной группе в зависимости от системы органов, наиболее вовлеченной в патологический процесс: моногенные заболевания нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, кожи, органов зрения, психические, эндокринные и так далее.

Третья классификация основывается на *патогенетическом принципе*. Согласно ей все моногенные болезни можно разделить на:

- наследственные болезни обмена веществ;
- моногенные синдромы множественных врожденных пороков развития;
- комбинированные формы.

Рассмотрим некоторые наиболее распространенные примеры разных типов генных болезней.

Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования



Ахондроплазия – генное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное нарушениями активности фермента, приводящее к нарушению роста хрящевой ткани в эпифизах трубчатых костей (рис. 27).

Рис. 27. Пациент Т., 28 лет Диагноз: Ахондроплазия (очень низкий рост, короткие конечности, большой череп, вдавленное переносье, короткая шея, усиленный поясничный лордоз)

Болезнь Марфана – это наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением соединительной ткани. В развитии этого заболевания отмечается поражение эластина и коллагена. Оно выражается в нарушении внутри- и межмолекулярных связей в этих структурах. Для больных типичны высокий рост, длинные (паукообразные) пальцы, воронкообразная или килевидная грудная клетка, плоскостопие. Иногда встречаются бедренные и паховые грыжи, гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, мышечная гипотония. При обследовании выявляются врожденные пороки сердца, а с возрастом развивается расслаивающаяся аневризма аорты. Зрение у таких больных снижено, при осмотре выявляется миопия, отслойка сетчатки, катаракта, косоглазие. В моче определяется повышенное количество мукополисахаридов и их составных частей, которые играют важную роль в формировании коллагена и эластических волокон. Лечение проводят только симптоматическое. Значительные деформации грудной клетки требуют оперативного лечения, что способствует лучшему функционированию сердца, а также улучшению общего самочувствия, показателей электрокардиограммы.

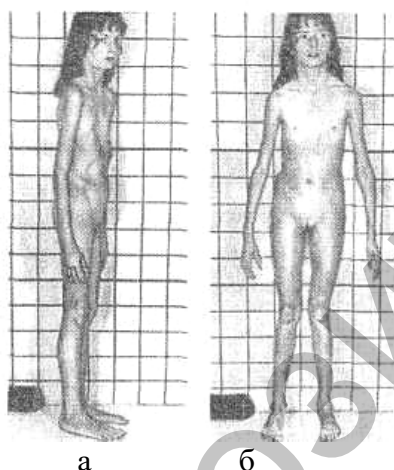


Рис. 28. Синдром Марфана:
а), б) особенности телосложения



Рис. 29. Нейрофиброматоз

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена) был описан в 1882 г. Встречается с частотой 1:3300 новорожденных моногенных заболеваний. Известно семь нозологических форм нейрофиброматоза (НФ), среди которых НФ-1 (периферический нейрофиброматоз) занимает ведущее место (рис. 28).

Это одно из наиболее часто встречающихся моногенных заболеваний. В настоящее время подробно изучена его генетика и клиническая картина. Ген НФ-1 полностью расшифрован, в нем обнаружено более 100 мутаций (транслокации, делеции, вставки, точковые замены), расположен он на 17-й хромосоме. Более половины случаев заболевания являются результатом новых мутаций (рис. 29).

Это заболевание проявляется с рождения или в первом десятилетии жизни образованием на коже пигментных пятен типа «кофе с молоком», число и размер которых постепенно нарастает. Форма пятен овальная, располагаются обычно они на закрытых участках кожи – на груди, спине, животе (пять и более пятен диаметром от 0,5 см у ребенка и шесть и более пятен диаметром от 1,5 см у взрослого позволяют думать о диагнозе НФ).

С возрастом у больных на коже появляются мелкие опухоли (нейрофибромы) – от единичных до нескольких сотен. Они могут локализоваться повсюду, в том числе и на слизистых оболочках ротовой полости и языка. Описаны пациенты с числом нейрофибром до 10000 и более. Нейрофибромы представляют собой мягкие узелки, при надавливании как бы проваливающиеся в кожу – симптом «кнопки звонка». Подкожные узелки располагаются по ходу нервных стволов (округлые бусинки диаметром 1–2 см, подвижные, не прикрепленные к коже). У некоторых больных развиваются диффузные массивные опухолевидные образования. Почти у всех больных наблюдаются изменения костной системы – кифоз, сколиоз. Веснушки в подмышечных и паховых складках, пятнистая гиперпигментация кожи верхней части груди и промежности относятся также к частым симптомам этого заболевания. В ряде случаев, редко в детском возрасте возможно озлокачествление опухолей.

Затруднения в обучении наблюдаются у 30% больных. Умственная отсталость не глубокая и не прогрессирующая.

Хорея Гентингтона встречается с частотой от 2–3 до 6–7 случаев на 100 000. Впервые заболевание было описано в 1872 г. Считают, что в основе его лежат грубые нарушения окислительного метаболизма. Мужчины болеют несколько чаще женщин. Ген, ответственный за возникновение хореи Гентингтона, картирован в коротком плече 4-й хромосомы.

Начало заболевания позднее, в возрасте 30 лет и старше. Развивается слабоумие, иногда возникают галлюцинации, депрессии, бред. Наблюдается нарастание неустойчивости внимания, непоследовательность мышления, оскудение речи. Впоследствии обнаруживается атрофия мозга. Характерны произвольные движения конечностей.

Наследственный микросфероцитоз (семейная гемолитическая анемия Минковского-Шоффара). Заболевание обусловлено генетическим дефектом эритроцитов – врожденной недостаточностью липидов оболочки. Это приводит к проникновению в клетку ионов натрия и потере АТФ. Измененные эритроциты разрушаются в селезенке, в результате чего происходит образование токсического непрямого билирубина. Заболевание характеризуется триадой синдромов: анемия, желтуха и спленомегалия.

Непереносимость лактозы – это наследственное заболевание, связанное с отсутствием или снижением активности фермента лактазы, расщепляющей молочный сахар до глюкозы и галактозы. Негидролизованная лактоза почти не всасывается и ускоряет перистальтику кишечника. При лактазной недостаточности тонкой кишки с первых дней жизни у ребенка наблюдается упорное послабление стула, беспокойство (колики), срыгивание, обезвожи-

вание, отсутствие прибавки в массе тела. В крови отмечаются значительные электролитные нарушения (снижение уровней калия, натрия, кальция).

Непереносимость лактозы встречается у 15% здоровых детей, а при различных хронических заболеваниях пищеварительного тракта у 40–78%. Лечебные мероприятия связаны с симптоматической терапией (ликвидация обезвоживания), а также переводом ребенка на безмолочное вскармливание (детские смеси, приготовленные на основе сои).

Особые трудности для диагностики представляет болезнь в периоде новорожденности. Для диагностики используют исследование крови.

Миотоническая дистрофия (МД) – болезнь Штейнера, дистрофическая миотония. МД – многосистемное заболевание, характеризующееся сильно варьируемой экспрессией гена (клиническим полиморфизмом) у обоих полов по началу заболевания и тяжести течения. Главные клинические проявления: миотония, мышечная слабость, катаракты, сердечные аритмии, облысение со лба, нарушенная толерантность к глюкозе, умственная отсталость.

Мышечные судороги выражены особенно на руках, челюстях, языке (в виде фибрилляции). Наряду с миотонией отмечается постепенно усиливающаяся мышечная слабость в связи с дегенерацией отечных мышечных клеток и атрофией волокон. Миотония и мышечная слабость у пациентов сочетаются с нарушением речи и глотания. В первую очередь в патологический процесс вовлекаются лицевые и височные мышцы (статус миопатического лица), затем – шейные, плечевые, бедренные мышцы (от проксимального направления к дистальному).

Наряду с нервно-мышечными симптомами при МД отмечаются катаракты (очень ранний симптом), гипогонадизм (атрофия семенников), аменорея, дисменорея, кисты яичника, облысение со лба (особенно у мужчин), изменения проводимости сердца с аритмией, абдоминальные симптомы (на почве холелитиаза), прогрессирующая умственная отсталость.

Тяжесть клинических проявлений очень сильно различается даже в пределах одной семьи.

МД характеризуется варьирующим началом заболевания: от пренатального периода до 50–60 лет. Различают 4 формы по возрастному «пику» начала заболевания: врожденная, юношеская, классическая (20–30 лет) и минимальная (50–60 лет).

Смерть при МД наступает в возрасте 50–60 лет (при классической форме) как следствие пневмонии, сердечных осложнений или других интеркуррентных заболеваний. Распространенность МД оценивают как 1:10000.

Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования

Чаще всего вероятность наследования болезни аутосомно-рецессивного типа составляет 25%, так как вследствие тяжести заболевания больные либо не доживают до детородного возраста, либо не вступают в брак.

Фенилкетонурия (ФКУ, фенилпировиноградная олигофрения, болезнь Феллинга). Это заболевание обусловлено биохимическим дефектом превращения аминокислоты фенилаланина. Биохимический дефект состоит в ферментном блоке нормального превращения фенилаланина в аминокислоту тирозин из-за недостаточности фермента фенилаланингидроксилазы. Количество фенилаланина в организме накапливается и концентрация его в крови увеличивается в 10–100 раз. Далее он превращается в фенилпировиноградную кислоту, являющуюся нейротропным ядом.

Накопление фенилаланина в организме идет постепенно и клиническая картина развивается медленно. В первом полугодии жизни у ребенка бывают срыгивания, могут развиваться дерматиты и судорожные припадки. Судорожный синдром развивается по типу малой эпилепсии. В последующем соматическое развитие ребенка мало страдает, но психическое развитие, моторика все больше отстают или деградируют. Только 0,5% больных сохраняют нормальный интеллект. В характере выявляется импульсивность, резкая возбудимость, склонность к агрессии.

Почти все дети блондины с голубыми глазами. С мочой и потом выделяются продукты обмена фенилаланина (фенилуксусная кислота) и от ребенка исходит неприятный запах («мышинный», «волчий», «затхлый»). Частота этого заболевания составляет 1 на 5600 новорожденных.

Исключение из питания фенилаланина с первых месяцев жизни способствует нормальному развитию ребенка. В настоящее время все новорожденные обследуются на уровень фенилаланина в крови: для этого несколько капель крови на фильтровальной бумаге посылают в лабораторию, где с помощью хроматографического метода определяют содержание данной аминокислоты.

Реже используется проба Феллинга: к 2–5 мл свежей мочи ребенка добавляют 10 капель 10% раствора треххлористого железа. Появление сине-зеленого окрашивания свидетельствует о наличии заболевания и ребенок должен быть обследован количественными методами для установления окончательного диагноза.

Муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы) – это наследственное заболевание, причиной которого является нарушение секреторной функции всех эндокринных желез, выражающееся в повышении вязкости секрета. Частота заболеваемости по данным различных авторов от 1 из 2000 до 1 из 2500. Выделяют следующие основные клинические формы заболевания:

- 1) у новорожденных;
- 2) бронхолегочная форма с развитием хронического воспалительного процесса и потерей массы тела;
- 3) желудочно-кишечная форма с развитием дистрофии;
- 4) смешанная форма.

Среди всех случаев муковисцидоза у новорожденных составляет 5–10%. В просвет кишечника мало поступает трипсина и меконий не под-

вергается ферментативному воздействию, в результате чего он становится очень вязким, часто скапливается и прилипает к стенкам кишечника. У ребенка после рождения появляется рвота с желчью, вздутие живота, отсутствие выделения первородного кала, может произойти заворот кишечника.

При лечении этой формы муковисцидоза применяют панкреатические ферменты, назначают очистительные клизмы, а при завороте кишечника – оперативное лечение.

Бронхолегочная форма муковисцидоза проявляется повторными заболеваниями легких, трудно поддающимися лечению. При этой форме нередко у ребенка развивается дистрофия. Наряду с поражением легких имеется нарушение переваривающей способности поджелудочной железы. В кале обнаруживается нейтральный жир, стул обильный с неприятным запахом.

При желудочно-кишечной форме нарушается переваривающая способность ферментов поджелудочной железы и кишечника. Потребление большого количества пищи с достаточным количеством белков, липидов, углеводов и витаминов не ликвидирует дистрофию. У больных муковисцидозом могут быть и непостоянные симптомы: серо-коричневая окраска зубов, неприятный запах изо рта, длительные боли в верхней половине живота, выпадение прямой кишки, отеки, поражение печени, синуситы.

Лечение симптоматическое. Назначают диету, обогащенную белком и натрием, с ограничением липидов. С заместительной целью назначают ферментные препараты поджелудочной железы (панкреатин и его аналоги), пищу подсаливают.

Гликогеновая болезнь. Характерной особенностью этого заболевания является нарушение процессов, связанных с синтезом и разложением гликогена (животного крахмала). В норме образующийся из глюкозы гликоген при голодании должен снова превратиться в глюкозу и только в этом виде организм человека может использовать углеводы для других целей. Различают несколько типов гликогенозов.

Первый тип гликогеноза – болезнь **Гирке**. При этом заболевании накопившийся гликоген в печени и почках не может обратно превратиться в глюкозу и в организме развивается гипогликемия, так как в печени отсутствует фермент глюкозо-6-фосфатаза, которая играет важную роль в регуляции уровня глюкозы в крови.

В различные возрастные периоды клиническая картина болезни Гирке неодинакова.

В период новорожденности основными симптомами являются гипогликемические судороги и гепатомегалия. Задержка роста начинает отмечаться с 1-го года жизни. Характерен внешний вид больных: большая голова, «кукольное» лицо, короткая шея, выступающий живот. Уровень глюкозы в крови почти всегда ниже нормы, а липидов и молочной кислоты увеличен. На почве гипогликемии отмечаются обморочные состояния или судороги. Умственное развитие почти не изменяется, половое – задержи-

вается. В крови повышается уровень мочевой кислоты и после пубертатного периода могут наблюдаться признаки подагры.

Диагноз подтверждают после исследования биопсийного материала печени.

В лечебном плане большое значение уделяют диетотерапии. Частоту приемов пищи необходимо увеличить для предупреждения выраженной гипогликемии. В этих же целях повышают количество углеводов в диете. Жир ограничивают, белки назначают в соответствии с возрастной нормой. Лечение глюкагоном несколько улучшает прогноз заболевания.

Второй тип гликогеноза, или болезнь **Помпе**, самый неблагоприятный. Накопление гликогена происходит не только в печени, но и в скелетных мышцах, миокарде, легких, селезенке, надпочечниках, стенках сосудов, нейронах.

У новорожденных детей размеры сердца нормальные. Спустя 1–2 месяца у ребенка появляется мышечная слабость, теряются уже имеющиеся двигательные навыки. При кормлении и плаче отмечается цианоз. В это время выявляются макроглоссия (чрезмерное увеличение языка). Сухожильные рефлексы исчезают, плотность мышц остается нормальной. Накопившийся секрет в дыхательных путях приводит к затяжному течению пневмонии, а затем и к гибели больного.

Диагностика заболевания возможна еще до рождения ребенка. Для этого определяют активность специфических ферментов в амниотической жидкости и ее клетках.

Галактоземия – это заболевание характеризуется накоплением в крови галактозы и проявляется отставанием в физическом и умственном развитии, тяжелым поражением печени, нервной системы, глаз и других органов. Частота патологии составляет 1 из 16000. Галактоза является составной частью молочного сахара лактозы, при гидролизе которой в пищеварительном тракте образуются глюкоза и галактоза. Галактоза тормозит всасывание глюкозы и этим создает углеводную среду в кишечнике. Она необходима для миелинизации нервных волокон. Однако избыточные ее количества для организма нецелесообразны, и поэтому она превращается в глюкозу с помощью фермента галактоза-1-фосфат-уридил-трансферазы. При низкой активности этого фермента происходит накопление галактоза-1-фосфата, который оказывает токсическое действие на функцию печени, мозга, хрусталик глаза.

Начало заболевания может проявляться с первых дней жизни расстройствами пищеварения, интоксикацией (понос, рвота, обезвоживание), развитием гипотрофии. Печень увеличивается, при пальпации она плотная, появляется желтуха, нарастают признаки печеночной недостаточности. Обнаруживается помутнение хрусталика глаза (катаракта). При тяжелом течении и без лечения дети погибают на первом году жизни, а при вскрытии обнаруживают цирроз печени. У выживших отмечается резкое отставание психомоторного развития, катаракта. Наиболее точным методом диагностики галактоземии является исследование в эритроцитах ферментов

галактоза-1-фосфата и галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы, галактозы в крови и моче, где уровни ее увеличены.

Исключение из пищи молока (источника галактозы) дает возможность нормально развиваться больному ребенку.

Нарушение обмена липидов может происходить на уровне расщепления, всасывания, транспорта, а также при межклеточном обмене. Выделяют два основных типа наследственных нарушений обмена липидов: 1) липидозы или сфинголипидозы – болезни, приводящие к накоплению сфинголипидов в клетках разных тканей (внутриклеточные липидозы); 2) болезни с нарушением липопротеидов, содержащихся в крови.

Среди наследственных заболеваний, приводящих к накоплению липидов внутри клеток, наиболее изучены болезнь Гоше и амавротическая идиотия.

Болезнь Гоше. При этом заболевании в клетках нервной, ретикуло-эндотелиальной системы накапливаются цереброзиды. В основе болезни Гоше лежит утрата активности фермента глюкоцереброзидазы, приводящая к накоплению в клетках ретикуло-эндотелиальной системы глюкоцереброзида.

Выделяют 3 клинические формы: взрослая (80% всех случаев), инфантильная (15%) и ювенильная (5%). В костном мозге, селезенки находят крупные клетки Гоше. Накопление цереброзидов в клетках нервной системы приводит к их разрушению.

Детский тип проявляется в первые месяцы жизни задержкой умственного и физического развития, увеличением живота, печени и селезенки, развитием дыхательной недостаточности (инфильтрация легких клетками Гоше), гипертонией мышц, наблюдаются судороги и ребенок погибает на первом году жизни.

Ювенильная форма поражает детей различных возрастов, и заболевание носит хронический характер. В клинической картине отмечаются анемия, пигментация кожи (коричневые пятна), переломы и деформация костей. Развитие иммунодефицитных состояний приводит к смерти.

Амавротическая идиотия (болезнь Тея-Сакса). Это заболевание связано с резким увеличением в клетках мозга, а также печени и селезенки ганглиозидов из-за дефицита гексозаминидазы А в организме. Частота патологии составляет 1 из 3600 новорожденных.

При рождении и в первые 3–4 месяца жизни дети не отличаются от здоровых сверстников. Заболевание развивается медленно, ребенок становится менее активным, теряет приобретенные навыки. Рано появляются расстройства зрения, слуха. Психические изменения прогрессируют вплоть до идиотии. Развивается гипотония мышц, возникает паралич конечностей. Часто бывают тонические судороги.

Диагноз основывается на определении типичных изменениях глазного дна (атрофия сосков зрительных нервов, вишнево-красное пятно). Несмотря на лечебные мероприятия, прогноз неблагоприятный.

Образование кортикостероидов имеет сложный ферментативный путь. Из коры надпочечников выделено более 40 соединений, однако в кровь поступает только несколько гормонов: гидрокортизон, альдостерон, кортикостерон и небольшое количество андрогенов и эстрогенов. На промежуточном пути образования кортикостероидов могут возникать различные ферментативные блоки, что приводит к развитию заболеваний.

Адреногенитальный синдром (АГС). Развивается в результате наследственного дефекта фермента 21-гидроксилазы, приводящего к нарушению биосинтеза гормонов коры надпочечников. Распространенность мутантного гена в популяции составляет 1 на 500 новорожденных, поэтому АГС относится у группе заболеваний, подлежащих просеивающей диагностике у новорожденных (рис. 30). В клинической картине выделяют три формы: сольтеряющую, вирильную и форму с гипертензией.



Рис. 30. Катя Т. Диагноз: адреногенитальный синдром, вирильная форма (андрогенизированное телосложение, формирование вторичных половых признаков по мужскому типу)

Сольтеряющая форма развивается в первые недели жизни. Проявляется отказом ребенка от груди, рвотой, а иногда и учащением стула, что способствует значительному обезвоживанию организма. При этом у ребенка могут развиваться судороги, нарушение сердечной деятельности, что приводит к летальному исходу. Лабораторное исследование сыворотки крови выявляет гипонатриемию, гипохлоремию и гиперкалиемию. У новорожденных девочек отмечается различная степень гипертрофии клитора до полного срастания губно-мошоночных складок с формированием мошонки. Внутренние половые органы таких больных сформированы правильно, кариотип – 46, XXU мальчиков основным клиническим симптомом является преждевременное половое развитие, закрытие зон роста эпифизов, в связи с чем больные имеют низкий рост. Во всех случаях отмечается повышение в моче уровня 17-кетостероидов. Если таким больным не оказывается правильная и своевременная терапевтическая помощь (введение гидрокортизона, физиологического раствора), то заболевание заканчивается смертью. На вскрытии, помимо общего истощения, обезвоживания, специфичным является обнаружение увеличенных надпочечников.

Вирильная форма АГС развивается вследствие избыточного образования андрогенов при недостатке гидрокортизона. Значительное увеличение клитора, полового члена, оволосение по мужскому типу характеризуют эту форму АГС, которая может наблюдаться у детей младшего и дошкольного возраста. Истинное половое развитие задерживается, так как андрогенные гормоны тормозят секрецию гонадо тропина гипофизом и половые железы не развиваются.

Гипертоническая форма имеет такую же клиническую картину, как и вирильная, но сопровождается увеличением артериального давления, гипертрофией левого желудочка, что ведет в последующем к изменению в сосудах, поражению почек.

Гипотиреоз – это заболевание, обусловленное понижением функции щитовидной железы. Оно может развиваться вследствие поражения щитовидной железы – первичный гипотиреоз, поражения гипоталамо-гипофизарной области, регулирующей тиреоидную функцию, – вторичный гипотиреоз. Гипотиреоз может быть как врожденный, так и приобретенный (рис. 31).

Первичный врожденный гипотиреоз чаще возникает в результате внутриутробного порока развития щитовидной железы (аплазия, гипоплазия и др.) или из-за генетического дефекта в синтезе тиреоидных гормонов.

Больные дети рождаются с большой массой тела, что связано с отеком тканей. После рождения у ребенка длительно держится желтуха. Они плохо растут и имеют малую прибавку массы тела, отстают в нервно-психическом развитии, отмечаются запоры. Кожа при гипотиреозе сухая, бледная, шелушащаяся, холодная на ощупь. Частота сердечных сокращений ниже нормы, границы сердца расширены. У многих больных имеется систолический шум. Отмечаются грубый голос и скудный рост волос на голове. Рентгенологическое исследование костей запястья выявляет отставание костного возраста.

Для диагностики используют исследование в крови гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина), а также тиреотропного гормона гипофиза.



Рис. 31. Врожденный гипотиреоз



Рис. 32. Гипофосфатемия

Гипотиреоз может быть и у взрослых людей, клиническими проявлениями которого служат заторможенность, гиподинамия, бледность, сухость и отечность кожи, брадикардия, снижение температуры тела, артериального давления. После инфекций, охлаждения, приема снотворных препаратов и проведения оперативных вмешательств может развиваться гипотиреоидная (миксематозная) кома.

Лечение гипотиреоза проводят с помощью заместительной терапии препаратами щитовидной железы, начиная с малых доз.

При своевременной диагностике и адекватной терапии прогноз для больных с гипотиреозом благоприятный.

Болезни с X-сцепленным доминантным типом наследования

Гипофосфатемия проявляется в нарушениях скелета (рис. 32). Характерны: низкий рост, ограниченная подвижность суставов. Походка неуверенная, а в тяжелых случаях больные вообще не могут ходить. Гипофосфатемия не поддается лечению витамином D, и в этом ее основное отличие от «обычного» рахита. У женщин заболевание менее выражено, что можно интерпретировать как неполное доминирование. Ген, ответственный за это заболевание, локализован в коротком плече X-хромосомы.

Болезни с X - сцепленным рецессивным типом наследования

Миодистрофия Дюшенна-Беккера (МДБ) Это одна из частых форм многочисленных наследственных нервно-мышечных заболеваний. Мышечные дистрофии характеризуются прогрессирующими дегенеративными изменениями в поперечнополосатой мускулатуре без первичной патологии периферического мотонейрона. Формы мышечных дистрофий обусловлены мутациями в разных генах.

МДБ вызвана мутацией в гене, ответственном за синтез белка дистрофина. Этот белок находится в больших количествах в области сарколеммы, поддерживая целостность мембраны. Структурные изменения в сарколемме приводят к дегенерации цитоплазматических компонентов, усиленному входу K^+ внутрь волокон, что вызывает гибель миофибрилл.

Генетически единая форма МДБ клинически разделяется на две: миодистрофию Дюшенна (МД) и миодистрофию Беккера (МБ).

Миодистрофия Дюшенна встречается с частотой 3 на 10 000 новорожденных мальчиков. Генетически она относится к X-сцепленным рецессивным летальным нарушениям. Болезнь проявляется рано. Начальные симптомы отмечаются еще до 2 лет: дети позднее начинают ходить, не умеют бегать и прыгать. Выраженные симптомы появляются у детей уже в 2-3-летнем возрасте в виде изменения походки («утиная»), искривление икроножных мышц. Процесс атрофии мышц постепенно приобретает восходящее направление: мышцы бедра → тазовый пояс → плечевой пояс → руки. Наблюдается псевдогипертрофия не только икроножных мышц, но и ягодичных, дельтовидных, мышц живота, языка. У детей развиваются поясничный лордоз, крыловидность лопаток.

Атрофический процесс развивается и в сердце (кардиомиопатия). Острая сердечная недостаточность является причиной летальных исходов. Нарушается моторика желудочно-кишечного тракта. Обнаруживаются изменения в костной системе (вторичные). Интеллект у больных детей снижен. На самой последней стадии атрофия мышц (слабость) захватывает мышцы лица, глотки и дыхательные мышцы. Больные умирают на 2–3-м десятилетии жизни.

Миодистрофия Беккера является доброкачественной формой нервно-мышечных болезней. Частота МБ у новорожденных мальчиков составляет 1:20 000. По клиническим симптомам МБ напоминает МД, однако, в менее выраженной форме. Начало болезни – не ранее 10–15 лет, течение мягкое, больные сохраняют работоспособность в возрасте 20–30 лет. Нарушения интеллекта и кардиомиопатии не отмечаются.

«Мягкая» (или доброкачественная) форма МБ объясняется тем, что в отличие от МД (полностью прекращается синтез дистрофина) при МБ синтез дистрофина детерминируется, но либо белка вырабатывается мало, либо продуцируется аномальный дистрофин.

Генетика МД и МБ хорошо изучена (еще с 30-х годов). Это типичный пример Х-сцепленного рецессивного наследования. Ген дистрофина локализован в коротком плече Х-хромосомы. Он уже клонирован и является самым длинным геном из всех изученных. В нем более 2×10^6 пар оснований (более 60 интронов): длина матричной РНК 16 000 пар оснований. В связи с большой длиной гена в нем часто наблюдаются перестройки, ведущие к мутациям. Доля «свежих» мутаций в общем числе случаев МДБ составляет 30%.

Синдром умственной отсталости с ломкой Х-хромосомой (синдром Мартина-Белла) (СМБ). Ранее эту болезнь называли синдромом олигофрении с маркерной Х-хромосомой. СМБ является одной из наиболее часто встречающихся (после болезни Дауна) форм умственной отсталости. Популяционная частота заболевания составляет 1:2000–1:2500 на всех новорожденных. Больных мальчиков в 2–3 раза больше, чем девочек и болеют мальчики тяжелее (рис. 33).

Характерна внешность больных: удлиненное лицо, высокий выступающий лоб, макро- и долихоцефалия, гипоплазированная средняя часть лица (особенно в сравнении с выступающими и часто увеличенными щеками), выступающий подбородок. Небо обычно дугообразное, губы толстые, нижняя губа часто вывернута. Отмечается увеличенный размер оттопыренных ушных раковин, большие кисти и стопы. Могут отмечаться повышенная растяжимость кожных покровов, слабость связочного аппарата суставов (что приводит к самопроизвольным вывихам, обычно пальцев кисти), плоскостопие. Все эти симптомы обусловлены врожденной дисплазией соединительной ткани.



Рис. 33. Синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина-Белл).

Умственная отсталость, типичная для СМБ и оценивается как умеренная или выраженная. Но у 10–15% больных обнаруживаются глубокая олигофрения и еще у такого же процента больных - «мягкая» умственная отсталость. Большинство пациентов социально адаптированы, выполняют несложную физическую работу.

Психологи оценивают их как контактных и доброжелательных. Лишь в тяжелых случаях таких больных необходимо помещать в специализированные интернаты. Неврологические симптомы включают в себя мышечную гипотонию и в отдельных случаях судороги.

Пороки развития и нарушения других органов сравнительно редки: расщелины неба, нистагм, страбизм, птоз, катаракта, кривошея в сочетании со сколиозом, кифоз, дефект межпредсердной перегородки.

Мукополисахаридозы. Гаргоилизм. Для заболеваний этой группы общим является нарушение метаболизма кислых гликозаминогликанов. Это приводит к тому, что патологические продукты обмена откладываются в соединительной ткани, а также в печени, селезенке, роговице, клетках центральной нервной системы.

Название «гаргоилизм» произошло от французского слова «gargoille», которым называли уродливые фигуры, украшающие собор Нотр-Дам в Париже.

У больного, в первые месяцы жизни уже отмечаются изменения конфигурации черепа (башенный череп), грубые черты лица с крупными губами и языком, короткая шея, запавшая переносица, укороченное туловище. В дальнейшем развивается кифоз грудного или поясничного отделов позвоночника. Эпифизы костей утолщены. Границы сердца расширены, могут выслушиваться шумы. Окружность живота увеличена, отмечается увеличение печени и селезенки, наличие пупочной и паховой грыжи.

Нервно-психическое развитие отстает. У таких больных снижены зрение и слух. В процессе жизни развивается помутнение роговицы. В настоящее время выделяют 8 основных типов мукополисахаридозов, характеризующихся утратой активности разных ферментов и определенными особенностями клинической картины. Приведем описание некоторых из них.

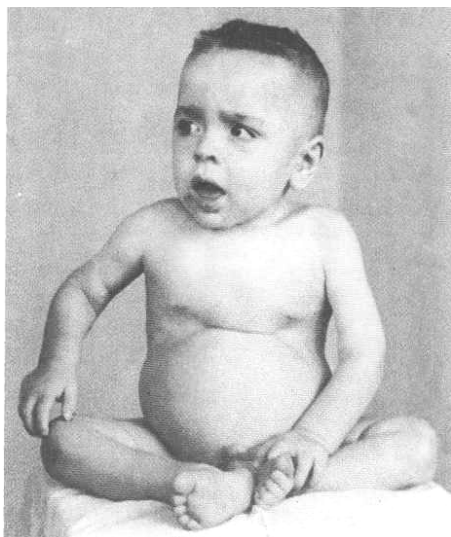


Рис. 34. Коля Д. 2,5 года

Диагноз: мукополисахароз, тип I (синдром Гурлера) (высокий лоб грубоватые черты лица, большой живот, дыхание через рот, пупочная грыжа, деформация грудной клетки, тугоподвижность в суставах)

Первый тип (синдром Гурлера). Для данного синдрома характерны: деформации скелета, отставание в росте, помутнение роговицы, прогрессирующая умственная отсталость. Больные погибают в возрасте до 10 лет от бронхолегочных инфекций и сердечной недостаточности (рис. 34).

Второй тип (синдром Хантера). Сопровождается глухотой, костно-суставными изменениями, менее выражено отставание нервно-психического развития. Продолжительность жизни около 30 лет. Наследование синдрома рецессивное, сцепленное с X-хромосомой, поэтому болеют только мальчики.

Гемофилия является классическим примером признака, сцепленного с X-хромосомой. Существуют 2 формы этого заболевания – А и В. Частота их составляет соответственно 1:2500 и 1:25000 новорожденных мальчиков. Гены, ответственные за возникновение обеих форм гемофилии, локализованы на соседних сегментах длинного плеча X-хромосомы.

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

Гемофилия проявляется только у мужчин. Теоретически для того, чтобы гемофилией болела девочка, она должна родиться от гетерозиготной матери и больного гемофилией отца. В этом случае 50% рожденных девочек будут больны, а 50% – здоровы, но они будут, как и мать, гетерозиготными носительницами дефектного гена. Описаны два брака между такими супругами. Все рожденные дочери были здоровы; по-видимому, гомозиготное носительство гена гемофилии у женщин несовместимо с жизнью.

Гетерозиготное носительство гена гемофилии имело место у многих женщин - членов монарших семей Европы. Половина их сыновей получили этот ген. Так, от кровотечения умер король Франции Карл IX, унаследовавший дефектный ген от своей матери Екатерины Медичи. Гемофилией страдал и царевич Алексей, сын последнего российского императора Николая II и императрицы Александры Федоровны.

Болезни с Y - сцепленным (голандрическим) типом наследования

При Y-сцепленном (голандрическом) типе наследования:

- 1) больные имеются во всех поколениях;
- 2) болеют только мужчины;
- 3) у больного отца больны все его сыновья, так что вероятность наследования для мальчиков составляет 100%.

Примерами наследственных аномалий, контролируемых генами, локализованными на Y-хромосоме, являются синдактилия (перепончатость) краев ушной раковины. Поскольку Y-хромосома встречается только у мужчин, эти гены передаются потомству только по мужской линии.

Митохондриальные болезни

Митохондрии впервые описаны Р. Альтманом в 1894 году, однако название «митохондрии» им дал К. Бенда в 1897 году. Они состоят из матрикса, окруженного внутренней мембраной (кристы и трубочки), межмембранного пространства и наружных мембран. В матриксе содержатся кольцевые молекулы митохондриальной ДНК, специфические м-РНК, т-РНК и собственные рибосомы, которые по размерам меньше, чем рибосомы цитоплазмы.

Число митохондрий в клетке колеблется в широких пределах (от одной до 100 тыс. единиц). Большое число митохондрий содержится в ооцитах (в зрелых сперматозоидах их всего 4) и они не проникают в яйцеклетку при оплодотворении. Поэтому, все митохондрии во всех клетках любого организма имеют материнское происхождение. Это подтверждается наследственной передачей всем потомкам по материнской линии атрофии зрительного нерва (атрофии Лебера). Но при нарушении функции ферментов, синтезируемых с помощью ядерной ДНК, заболевание передается по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу.

Основная функция митохондрий – образование энергии. Их называют энергетической фабрикой организма. В них осуществляются важные биохимические функции: аэробное окисление аминокислот и жиров, цикл лимонной кислоты. Энергия для окисления хранится в АТФ (аденозинтрифосфат).

Нарушение функционирования митохондрий приводит к митохондриальным болезням, при которых возможны: изолированные и сочетанные дефекты дыхательных цепей, нарушения цикла Кребса и другие.

Современная классификация митохондриальных болезней включает 3 группы наследственных и группу приобретенных состояний.

Наследственные состояния:

1. Болезни, обусловленные дефектом ядерной ДНК:
 - дефицит субстратов транспорта;
 - нарушение цикла Кребса;
 - нарушение окислительного фосфорилирования;

- дефекты дыхательных цепей;
 - дефекты импортируемых в митохондрии белков.
2. Болезни, обусловленные дефектом ДНК митохондрий:
 - большие по величине перестройки;
 - точечные мутации структурных генов;
 3. Болезни, связанные с интергеномными дефектами:
 - аутосомно-доминантное заболевание, ассоциированное с множественными делециями ДНК митохондрий;
 - аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с множественными делециями ДНК митохондрий.

Приобретенные состояния развиваются при действии токсинов и лекарств, а также по мере увеличения возраста.

Основные симптомы митохондриальных болезней связаны с поражением нервной системы. Это обусловлено высокой потребностью нервной ткани в энергии и высокой чувствительностью нейронов к недостатку их энергетического обеспечения.

Характерно раннее начало, прогрессирующее течение и вовлечение многих систем. Симптомы со стороны ЦНС: инсультоподобные состояния, задержка психомоторного развития, деменция, атаксия, миоклонус-эпилепсия, мышечная гипотония или гипертонус.

Поражаются сердце (кардиомиопатия, нарушение проводимости) и органы зрения (наружная офтальмоплегия, птоз, атрофия зрительных нервов, катаракта, пигментная дегенерация сетчатки).

Возможны гепатомегалия, поражение поджелудочной железы и других органов, диарея, непереносимость белка.

Важными морфологическими изменениями при митохондриальных болезнях являются «рванные красные мышечные волокна» (РКМВ). Этот феномен более свойственен состояниям, обусловленным крупными изменениями ДНК митохондрий.

В настоящее время среди митохондриальных болезней выделены следующие формы:

1. **Болезнь Кернса-Сейра** известна с 1958 года. Характерно начало в детском возрасте. Симптоматика: прогрессирующая офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, нарушение сердечной проводимости, мозжечковые нарушения. Описаны: умственная отсталость, судороги, низкий рост, снижение слуха, сахарный диабет, изолированный дефицит гормона роста. При ДНК-анализе выявляются крупные делеции митохондриальной ДНК (предполагается, что это соматические мутации в оплодотворенной зиготе).

2. **Синдром Пирсона.** В основе болезни лежит делеция митохондриальной ДНК. Характерно врожденное поражение костного мозга и нарушение экзокринной функции поджелудочной железы. Выявляются тяжелая гипопластическая анемия.

3. Наследственная нейропатия зрительных нервов (атрофия Лебера). Болезнь проявляется в 20–40 лет и характеризуется медленным течением. Одновременно могут поражаться оба глаза. Иногда в начале заболевания процесс может быть односторонним. В дальнейшем развивается ретробульбарная нейропатия с потерей зрения. При исследовании глазного дна выявляется отек диска зрительного нерва и поражение сосудов. Отмечаются неврологические и психические расстройства: нарушения координации, гиперрефлексия, периферическая нейропатия. Возможны нарушения сердечной проводимости. При компьютерной томографии выявляется общая атрофия коры головного мозга. Преобладают больные мужского пола (предполагается существование X-сцепленного фактора). Молекулярно-генетический дефект – точечная мутация митохондриальной ДНК.

4. Митохондриальная энцефалопатия (инсультоподобные состояния). Описано более 70-ти случаев. Симптомы развиваются до 40-летнего возраста: инсультоподобные приступы, судороги, деменция, мигреноподобные боли. Наблюдаются низкий рост, снижение слуха, гемипарезы и гемипарезы, мышечная слабость в конечностях. У всех больных выявляется лактацидоз и наличие в биоптатах мышц – РКМВ, у каждого третьего больного – кальцификация базальных ганглиев, у каждого десятого – прогрессирующая наружная офтальмоплегия. Молекулярно-генетический дефект – точечная мутация митохондриальной ДНК.

6. Нейропатия (атаксия, пигментный ретинит). Синдром описан в 1990 году. Симптоматика может проявиться с трехлетнего возраста. Характерны: задержка развития, деменция, судороги, слабость в проксимальных отделах конечностей, сенсорная нейропатия, атаксия, пигментный ретинит. Молекулярно-генетический дефект – точечная мутация митохондриальной ДНК.

7. Миопатия и кардиомиопатия – центральная нервная система не вовлечена. Молекулярно-генетический дефект – точечная мутация митохондриальной ДНК.

8. Синдром Вольфрама. Начало болезни от одного года до первого десятилетия жизни. Характерны: сахарный диабет, отставание в росте, задержка психомоторного развития, атрофия зрительных нервов, пигментная дегенерация сетчатки. Молекулярно-генетический дефект – делеция митохондриальной ДНК.

9. Болезнь Лея (подострая некротизирующая энцефаломиелопатия). Преобладает в период новорожденности или на первом году жизни. Наблюдаются как бессимптомные, так и тяжелые формы болезни. Выделяют неонатальную и позднюю формы. Первая характеризуется: респираторным дистресс-синдромом, мышечной гипотонией, судорожным синдромом, трудностями вскармливания. Смерть наступает в первые недели или на первом году жизни ребенка.

Поздняя форма характеризуется рвотой, апноэ, задержкой роста, судорогами, мозжечковыми нарушениями, тетрапарезом, косоглазием и атрофией зрительных нервов. Молекулярно-генетический дефект – делеция митохондриальной ДНК.

10. Доминантно и рецессивно наследуемые **митохондриальные миопатии**. Наиболее часты аутосомно-доминантные формы с поздним началом, преобладают на третьем десятилетии жизни с появления наружной офтальмоплегии и слабости мышц конечностей. В дальнейшем присоединяется двухсторонняя катаракта.

Лечение митохондриальных болезней симптоматическое: снятие ацидоза, выведение лактата, витамины С, К, У, коэнзим Q, кокарбоксилаза, жирная диета (без карбонгидратов).

8.4 Основные показания для лабораторной диагностики генных болезней

Основными показаниями для направления на лабораторную диагностику лиц группы риска являются:

На первом году жизни ребенка:

Задержка в психомоторном и физическом развитии в сочетании с:

- развившейся к году умственной отсталостью, эпилептическими припадками в первые месяцы жизни;
- рвотой, дегидратацией, желтухой, мышечной гипо- или гипертензией, нарушением дыхания, судорогами, летаргией, комой, асцитом, необычным цветом и запахом мочи и тела (мышинный запах, запах потных ног, солода, кленового сиропа);
- диареей, гипотрофией (исключить экзогенные причины).

На втором году жизни ребенка:

1. Прогрессирующее развитие умственной отсталости и неврологической симптоматики после периода нормального развития различной продолжительности.

2. Умственная отсталость неясной этиологии.

3. Умственная отсталость в сочетании с:

- задержкой физического развития, тугоподвижностью суставов, искривлением позвоночника, гидроцефалией, глухотой, помутнением роговицы, катарактой, вывихом (подвывихом) хрусталика, поражением почек, экземой, изменением волос;
- эпилептическими припадками, интоксикацией, летаргией, комой, рвотой, диареей, алалией.

4. Непереносимость отдельных продуктов питания, проявляющаяся анорексией, диареей, задержкой развития.

8.5 Хромосомные болезни

Клиническое изучение хромосомных болезней началось задолго до установления их этиологии. Еще в 1866 г. английский врач Джон Лангдон Даун описал специфическую форму патологии, получившую впоследствии название болезни Дауна. Синдром Шерешевского-Тернера описан Н.А. Шерешевским в 1925 г. и Г.Тернером в 1938 г. Синдром Клайнфельтера впервые описан Г. Клайнфельтером в 1942 г.

Качественно новый этап в развитии медицинской генетики начался в 1959 г., когда была установлена причина вышеперечисленных болезней. Благодаря интенсивным цитогенетическим исследованиям в 60-х годах была доказана хромосомная этиология многих синдромов врожденных пороков развития. Число описанных типов хромосомных перестроек в настоящее время приближается к 1000, но только немногим более 100 из них имеют клинически очерченную картину и называются хромосомными болезнями (синдромами).

Хромосомные болезни, или синдромы, – это группа врожденных патологических состояний, проявляющихся множественными пороками развития, различающихся по своей клинической картине, часто сопровождающихся тяжелыми нарушениями психического и соматического развития. Основной дефект – различные степени интеллектуальной недостаточности, что может осложняться нарушениями зрения, слуха, опорно-двигательного аппарата, более выраженными, чем интеллектуальный дефект, расстройствами речи, эмоциональной сферы и поведения.

Диагностические признаки хромосомных синдромов можно разделить на три группы:

- 1) неспецифические, т.е. такие, как выраженная умственная отсталость, сочетающаяся с дисплазиями, врожденными пороками развития и черепно-лицевыми аномалиями;
- 2) признаки, характерные для отдельных синдромов;
- 3) патогномоничные для конкретного синдрома, например, специфический плач при синдроме «кошачьего крика».

Хромосомные синдромы не подчиняются менделевским закономерностям передачи заболевания потомству и в большинстве случаев обнаруживаются спорадически, являясь следствием мутации в половой клетке одного из родителей.

Хромосомные болезни могут быть унаследованы, если мутация имеется во всех клетках родительского организма. Большая часть наследуемых случаев хромосомных болезней обусловлена наличием у здорового родителя робертсоновской транслокации либо сбалансированных реципрокных транслокаций между двумя или более хромосомами и инверсий.

Хромосомные болезни встречаются в среднем с частотой 0,7–0,8% среди новорожденных. Частота хромосомных перестроек у эмбрионов значительно выше. Предполагается, что 30–40% оплодотворенных яйцеклеток

погибают на стадии зиготы – бластоцисты (первые недели после оплодотворения), т.е. до имплантации. В первом триместре беременности хромосомные перестройки отмечаются у 50% спонтанных абортов, во втором триместре их число снижается до 25–30%, а после 20-й недели – до 7%.

Таким образом, большая часть хромосомных мутаций прекращает развитие зародыша на ранних стадиях беременности, приводя к спонтанным абортam. Лишь сравнительно небольшое число хромосомных аномалий сбалансировано и не сопровождается выраженной патологией развития.

В последние годы в связи с совершенствованием цитогенетических методов исследования установлена хромосомная этиология целого ряда клинических синдромов с неясной этиологией (группа болезней, в этиологии которых могут играть роль микроабберации хромосом). К этой группе относятся синдромы Ангельмана, Прадера-Вилли, Ди Георге (Ди Джорджа), Гидеона, Корнелии де Ланге, Беквита-Видемана, миодистрофия Дюшенна-Беккера, нейрофиброматоз и др.

Классификация хромосомных болезней основывается на следующих критериях: типе мутаций, вовлеченных хромосом, типе клеток, в которых произошла мутация, унаследованном или спорадическом характере болезней.

Частота различных хромосомных синдромов значительно различается. На геномные синдромы приходится 95% всех случаев (из них 75% представлено синдромом Дауна). На хромосомные синдромы приходится лишь 5% всех случаев.

Тяжесть клинической картины при аномалиях хромосом зависит от величины хромосомного дисбаланса. Поэтому полные трисомии встречаются реже, чем частичные. Полные трисомии по крупным хромосомам среди живорожденных вообще не обнаружены, как и моносомии по аутосомам.

Чем больше в хромосоме гетерохроматина, тем больше вероятность обнаружения перестроек с вовлечением этой хромосомы среди живорожденных детей. Этим объясняется наибольшая частота полных трисомии по хромосомам 8, 9, 13, 18, 21, X, Y.

Клинические проявления при аномалиях X-хромосом и Y-хромосом значительно легче переносятся организмом, чем аутосомные перестройки. Это связано с тем, что Y-хромосома почти полностью состоит из генетически неактивного гетерохроматина, а в случае X-хромосомы имеется механизм компенсации. Все X-хромосомы, кроме одной, инактивируются, превращаясь в гетерохроматические и поздно реплицирующиеся тельца Барра. Вероятность обнаружения аномалий половых хромосом достаточно высокая.

Аномалии в системе половых хромосом

Количественные нарушения в системе половых хромосом приводят либо к увеличению числа X- (или Y-) хромосом (кариотипы 47, XXY, 47, XYY, 47, XXX), либо к их уменьшению (кариотип 45, XO). Частота полисомий по X- и Y-хромосомам составляет 1 : 1000 рождений; частота 45, XO

ниже и бывает примерно 1 : 3000 новорожденных девочек, или 1 : 1500 среди умственно отсталых девочек.

При количественных аномалиях половых хромосом часто наблюдается мозаицизм. К наиболее частым аномалиям половых хромосом относятся синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского-Тернера и синдром трисомии X.

Синдром Шерешевского-Тернера



Рис. 35. Синдром Шерешевского-Тернера (моносомия по X-хромосоме – 45, X0)

Синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X) встречается с частотой 1:1430 новорожденных девочек и характеризуется половым инфантилизмом, снижением роста, короткой шеей с крыловидными кожными складками. Отмечается низкий рост волос на шее, короткая грудная клетка у новорожденных – отеки кистей и стоп (рис. 35).

Наружные и внутренние половые органы, вторичные половые признаки недоразвиты. Большинство больных бесплодно. Классический вариант 45, X0 составляет 55% всех случаев. Примерно в 10% случаев выявляется мозаицизм, и патологические проявления в таких случаях зависят от соотношения аномальных клеток и клеток с нормальным кариотипом 45, X0 / 46, XX; 45 X0 / 47, XXX; 45, X0 / 46, XX / 47, XXX. Для стимуляции роста и полового развития больным назначают гормональные препараты, улучшающие их состояние.

Трисомия X

Синдром трисомии X (47, XXX) встречается с частотой 1: 770 новорожденных девочек. При рождении синдром не диагностируется, т.к. клиническая картина неспецифична. Среди умственно отсталых девочек таких больных более 1%. Интеллектуальная недостаточность отмечается у 2/3 больных. Выраженная интеллектуальная недостаточность варьируется от пограничной до олигофрении различной степени. Нередко выявляются более выраженные речевые нарушения, чем ожидается при данном уровне интеллектуальной недостаточности. С увеличением числа X-хромосом (48, XXXX; 49XXXXX и т.д.) количественная выраженность аномалий развития, в том числе умственной отсталости, возрастает.

Синдром 47, XYU

Синдром 47, XYU встречается с частотой 1:1000 новорожденных мальчиков. Может отмечаться фенотипическое сходство с синдромом Клайнфельтера: высокий рост, евнуховидность. Неглубокая умственная отсталость выявляется у 30-40% больных. Возможны эмоционально-волевые

нарушения: дисфония, повышенная возбудимость, агрессивные разряды, расторможенное влечение. Половая функция в большинстве случаев не страдает. Описаны более редкие варианты 48, XYYY; 49, XYYYY. С увеличением числа Y-хромосом степень умственной отсталости возрастает.

Диагностика хромосомных болезней осуществляется с помощью цитогенетического анализа. Проводится пренатальная диагностика, с помощью которой можно обнаружить хромосомную аномалию еще до рождения ребенка с помощью амниоцентеза на 14–16-й неделе беременности.

Синдром Клайнфельтера

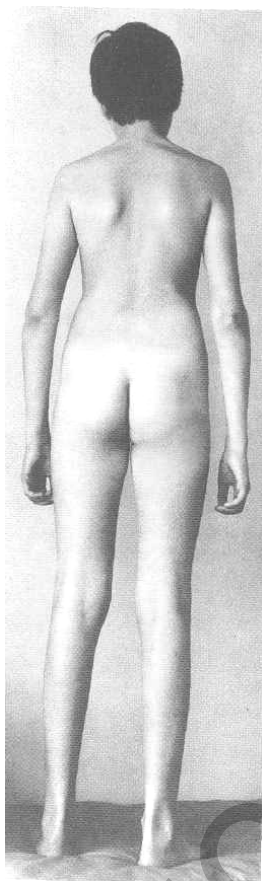


Рис. 36 синдром Клайнфельтера (высокий рост, феминизированное телосложение)

Синдром Клайнфельтера характеризуется увеличением числа X-хромосом в клетках мужского организма (варианты синдрома: 47, XXУ; 48, XXXУ, 47, XXXXУ). Клинические признаки синдрома Клайнфельтера, встречающегося с частотой 1:500–700, не выявляются до возраста полового созревания. После пубертатного периода синдром Клайнфельтера проявляется задержкой полового созревания и отсутствием вторичных половых признаков (недоразвитие наружных половых органов, слабое оволосение на лобке и в подмышечных впадинах, лице, патологическая мутация голоса). У мужчин с карiotипом 47, XXУ могут отмечаться евнухоидизм, ожирение по женскому типу, гинекомастия (увеличение грудных желез). Больные бесплодны. В таких случаях клинические проявления менее выражены, интеллект у больных не снижен. С накоплением X-хромосом степень интеллектуальной недостаточности возрастает (рис. 36).

Аномалии в системе аутосом

Синдром Дауна относится к наиболее распространенным заболеваниям с количественным нарушением хромосом – трисомия 21 (наличие 47 хромосом вместо 46 за счет лишней хромосомы 21-й пары). Синдром Дауна встречается с частотой 1 на 700 рождений. У детей с таким заболеванием отмечаются характерные черепно-лицевые аномалии: уплощение затылка, монголоидный разрез глаз, короткий нос, большой высунутый язык, деформированные ушные раковины, короткие и широкие пальцы,

поперечная складка ладони. Для синдрома Дауна характерны мышечная гипотония и психическое недоразвитие. Часто встречаются пороки развития внутренних органов (сердца, желудочно-кишечного тракта и др.).

Риск рождения ребенка с болезнью Дауна повышается с возрастом матери из-за увеличения вероятности нерасхождения хромосом: если у матери до 20 лет частота рождения таких детей составляет 0,003%, то у матерей старше 45 лет – более 4%.

Клинически синдром Дауна был описан в 1866 г. Его генетическая природа была расшифрована значительно позже – в 1959 г., когда Лежен с сотрудниками обнаружили в кариотипе этих больных лишнюю хромосому 21. Описаны и более редкие цитогенетические варианты болезни Дауна – *транслокационный* и *мозаичный*. На *транслокационный вариант* приходится около 3% случаев. Число хромосом в кариотипе таких больных нормальное – 46, так как дополнительная 21-я хромосома транслоцирована (перемещена) на другую аутосому. *Мозаичные варианты* составляют 2% всех случаев заболевания.

Роль отца в возникновении хромосомных аномалий рассматривается во взаимосвязи с влиянием ряда факторов окружающей среды, в том числе и алкоголизма и курения. Чем моложе женщина, имеющая ребенка с синдромом Дауна, тем вероятнее транслокационная форма болезни. В этих случаях значительно повышается повторный риск рождения ребенка с синдромом Дауна. При транслокационном варианте наиболее часто в анамнезе имеются указания на привычные выкидыши на ранних сроках беременности. В 50% случаев один из родителей оказывается здоровым носителем сбалансированной робертсоновской транслокации.

Среди факторов риска трисомии-21, помимо возраста родителей, имеют значение частые выкидыши в анамнезе, рентгеновское облучение, применение различных лекарственных препаратов за год до зачатия, тяжелые заболевания у родителей, применение оральных противозачаточных препаратов.

Синдром «кошачьего крика»

В качестве примера синдрома со структурной перестройкой хромосом можно привести синдром делеции короткого плеча 5-й хромосомы – *синдром 5p-*, или *синдром «кошачьего крика»*. Среди больных этим синдромом преобладают девочки. Частота встречаемости – 1:50 000 новорожденных. Характерные симптомы: микроцефалия, круглое лицо (с возрастом оно вытягивается), широко расставленные глаза, антимонголоидный разрез глаз, недоразвитие нижней челюсти, катаракта, косоглазие и другие глазные нарушения (рис. 37).

Синдром получил свое название в связи с тем, что крик новорожденных напоминает кошачье мяуканье. Выраженная умственная отсталость отмечается во всех случаях. Среди детей с глубокой умственной отсталостью на эту патологию приходится 1% из всех случаев синдрома.



а

б

в

Рис. 37. Больные со структурными перестройками хромосом:

а) делеция короткого плеча хромосомы 4 - 4p⁻;

б) делеция короткого плеча хромосомы 5 (синдром «кошачьего крика») -5p⁻;

в) кольцевая хромосома 9 - г(9).

Синдром Эдвардса (трисомия-18)

Синдром Эдвардса, встречается с частотой 1:5-7000. Лишней является хромосома 18-й пары. Соотношение мальчиков и девочек – 1:3. Характерные симптомы синдрома: выступающий затылок, тонкие переносье и спинки носа, недоразвитие нижней челюсти, «птичий профиль», деформированные ушные раковины и тяжелые пороки развития внутренних органов (чаще всего сердца), в связи с чем такие дети умирают в раннем возрасте. До года доживают 10% детей с трисомией-18. Все больные отстают в умственном и физическом развитии (рис. 38).

Синдром де Груши (моносомия-18p~)

Моносомия-18p~. Частота встречаемости – 1:60 000. Обычно ребенок рождается в срок, но с небольшой массой тела. В дальнейшем характерными признаками являются: маленький рост, круглое лицо, микроцефальной формы череп с очагами облысения на голове. Характерны деформация зубов и ушных раковин, аномалии кистей рук и пальцев, синдактилия пальцев ног, «стопа-качалка». У мальчиков часто бывает недоразвитие половых органов. Характерно резкое снижение продолжительности жизни у больных с грубой мозговой патологией. Реже наблюдаются более легкие формы интеллектуального дефекта с нормальной продолжительностью жизни. Возможно сочетание умственной отсталости с судорожным синдромом и различными речевыми расстройствами.

Синдром Лежена

Делеция длинного плеча хромосомы-18. Встречается с частотой 1:60000. Девочки с этим синдромом рождаются в 1,5 раза чаще, чем мальчики. Одним из ранних характерных признаков считается синдром мышечной гипотонии: ребенок лежит на спине в «позе лягушки». У больных микроцефальной формы череп, уплощенное лицо с выступающим подбор-

родком, различные пороки развития зрительной системы и интеллекта. Среди нарушений зрительной функции преобладают колобомы, косоглазие, птоз, нистагм, снижение остроты зрения, атрофия зрительных нервов.

Характерны своеобразная форма носа, рта, высокое твердое нёбо, иногда с расщелиной, своеобразная форма ушных раковин, нередко сужение или атрезия наружных слуховых проходов. Нередко отмечаются пороки сердца, почек и недоразвитие наружных половых органов. Интеллектуальные нарушения варьируются от легкой (пограничной интеллектуальной недостаточности и даже нормального интеллекта) до олигофрении в степени идиотии.

Синдром Патау (трисомия-13)

К геномным мутациям относится также трисомия-13 – *синдром Патау*. Встречается синдром с частотой 1:6000 новорожденных. Дети рождаются с истинной пренатальной гипотрофией. В 50% случаев беременность осложняется многоводием. Типичным признаком является расщелина губы и нёба. Дети страдают полидактилией. Характерны пороки развития органов зрения: катаракта, микрофтальмия, анофтальмия, циклопия. Череп неправильной формы, узкие глазные щели, запавшее переносье, деформированные низко расположенные ушные раковины. Отмечаются «стопа-качалка», пороки внутренних органов: врожденные пороки сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы (рис. 38).

Продолжительность жизни резко снижена (95% детей погибает в возрасте до года). В развитых странах отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни таких больных: 15% детей доживают до пятилетнего возраста и 2–3% – до десятилетнего возраста. Во всех случаях отмечается выраженное психическое недоразвитие.



Рис. 38. Синдром Эдвардса (трисомия хромосомы 18)



Рис. 39. Синдром Патау (трисомия хромосомы 13)

Синдром Реторе (трисомия-9p)

С различными типами хромосомных аномалий может быть связана *синдром Реторе*. Предполагается, что в группе умственно отсталых детей трисомия по короткому плечу 9-й хромосомы занимает по частоте второе место после синдрома Дауна. Девочки с данным синдромом встречаются в два раза чаще, чем мальчики. Череп у новорожденных с уплощенным затылком. Роднички широко открыты, имеется лобный шов. Характерны глазные аномалии: микро- или энофтальмия, крупный нос с широким кончиком, опущенные углы рта, короткая верхняя губа, «конские» зубы. У 25% детей врожденные пороки сердца. Умственная отсталость диагностируется у всех больных. Выраженность интеллектуального дефекта варьируется от легкой до глубокой. Типичны эмоциональная лабильность, повышенная психомоторная возбудимость, двигательные расстройства с нарушением координации движений.

Трисомия-8

Клиническая картина синдрома трисомии-8 впервые описана разными авторами в 1962 и 1963 гг. у детей с отставанием в умственном развитии, отсутствием надколенника и другими врожденными пороками развития. Полные трисомии-8 – летальны. Их часто обнаруживают у пренатально погибших эмбрионов и плодов. Среди новорожденных трисомия-8 встречается с частотой не более чем 1:5000, преобладают больные мальчики (соотношение мальчиков и девочек 5:2).

Трисомия-8 является результатом вновь возникшей мутации на ранних стадиях бластулы, за исключением редких случаев новой мутации в гаметогенезе.

Дети с трисомией-8 рождаются доношенными. Для болезни наиболее характерны отклонения в строении лица, пороки опорно-двигательного аппарата и мочевой системы. У новорожденных при клиническом обследовании выявляются выступающий лоб, косоглазие, глубоко посаженные глаза, высокое небо (иногда расщелина), толстые губы, вывернутая нижняя губа, большие ушные раковины с толстой мочкой. При ультразвуковом обследовании выявляются аномалии позвоночника (добавочные позвонки, неполное закрытие позвоночного канала), аномалии формы и положения ребер или добавочные ребра. Прогноз психического и физического развития и жизни у больных неблагоприятный (иногда доживают до 18 лет).

8.6 Факторы повышенного риска рождения детей с хромосомными болезнями

В последние десятилетия многие исследователи обращались к проблеме причин возникновения хромосомных болезней. Однако реально причины возникновения хромосомных и геномных мутаций в зародыше-

вых клетках или на ранних стадиях развития зародыша до сих пор не расшифрованы.

Проверялись многие гипотезы причин нерасхождения хромосом (сезонность, расово-этническая принадлежность, возраст матери и отца, задержанное оплодотворение, порядок рождения, семейное накопление, лекарственное лечение матерей, вредные бытовые привычки, негормональная и гормональная контрацепция, вирусные болезни у женщин). В большинстве случаев эти гипотезы не подтвердились, но генетическая предрасположенность к болезни не исключается. Об этом свидетельствуют следующие факты:

1. Потомство с трисомией появляется у одних и тех же женщин повторно с частотой не менее 1%.

2. Родственники пробанда с трисомией-21 или другими анеуплоидиями имеют несколько повышенный риск рождения ребенка с анеуплоидией (изменение набора хромосом – отсутствие или дополнительная копия).

3. Кровное родство родителей может повышать риск трисомии у потомства.

4. Частота зачатий с двойной анеуплоидией может быть выше, чем предсказывается, исходя из частоты отдельных анеуплоидий.

К биологическим факторам повышения риска нерасхождения хромосом относится возраст матери, хотя механизмы этого явления неясны. Риск рождения ребенка с хромосомной болезнью, обусловленной анеуплоидией, с возрастом постепенно повышается, но особенно резко после 35 лет. После 45 лет каждая беременность завершается рождением ребенка с хромосомной болезнью. Наиболее четко возрастная зависимость проявляется для трисомии-21 (болезнь Дауна). Для анеуплоидий по половым хромосомам роль возраста родителей либо совсем не имеет значения, либо она очень незначительна.

Из многочисленных предполагаемых факторов только два имеют значение для планирования беременности, а точнее, являются строгими показаниями для пренатальной диагностики. Это рождение ребенка с анеуплоидией по аутосомам и возраст матери после 35 лет.

8.7 Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)

Генные и хромосомные заболевания строго детерминируются факторами наследственности (генными или хромосомными мутациями). Их возникновение практически не зависит от окружающей среды. Условия, в которых существует больной, и лечение могут только изменить течение генных или хромосомных заболеваний. Так, диетотерапия при фенилкетонурии предупреждает поражение нервной системы у ребенка, введение гормонов при синдроме Шерешевского-Тернера обеспечивает увеличение роста и появление вторичных половых признаков. Однако моногенные и хромосомные патологические состояния регистрируются достаточно редко.

Значительно чаще встречаются болезни, развитие которых зависит от совместного влияния наследственности и факторов внешней среды. При этом в возникновении заболевания принимают участие несколько генов, каждый из которых является скорее нормальным, чем патологическим (полигенное наследование). Сочетание таких генов создает определенные неблагоприятные условия, при которых вредные факторы внешней среды приводят к формированию патологических состояний. Подобные нарушения получили название *болезней с наследственной предрасположенностью* или *мультифакториальных заболеваний (МФБ)*.

Гены, участвующие в проявлении мультифакториальных заболеваний, получили название *генов предрасположенности*. Они кодируют белки с несколько измененными физико-химическими свойствами. Такие белки участвуют в реакциях организма на неблагоприятные внешние воздействия, обеспечивая детоксикацию различных веществ. Кроме того, на генетическую предрасположенность к МФБ оказывает влияние генотип человека в целом, модифицирующий действие генов предрасположенности.

Факторы внешней среды, приводящие к развитию болезни, делят, в свою очередь, на *семейные и популяционные*. Семейные особенности привычного питания и условий жизни человека могут провоцировать проявление генов предрасположенности. Например, предпочтение жирных, сладких продуктов и сидячего образа жизни даст возможность реализовать действие генов предрасположенности к сахарному диабету. Состояние здоровья человека определяется также экологической обстановкой, в которой живет его популяция, национальными традициями питания и поведения.

Кроме того, на проявление заболевания оказывают влияние и какие-либо случайные воздействия. Болезни с наследственной предрасположенностью можно условно разделить на три основные группы:

1. *Врожденные пороки развития* (например: спинномозговая грыжа, врожденный вывих бедра, расщелина губы и неба, дефект межжелудочковой перегородки сердца и т.д.).
2. *Распространенные психические и нервные болезни* (например: шизофрения, эпилепсия, рассеянный склероз и т.д.).
3. *Распространенные болезни среднего возраста* (например: псориаз, бронхиальная астма, ревматизм и т.д.) табл.7.

Таблица 7

Наиболее частые болезни с наследственной предрасположенностью

Группы и формы болезни	Распространенность на 1000 чел.
1. Врожденные пороки развития:	
А) расщелина губы и неба	1–2
Б) спинномозговая грыжа	1
В) стеноз привратника	1–3
Г) черепно-мозговая грыжа	1
Д) вывих бедра	2–5
Е) косолапость	5

2. Психические и нервные болезни:	
А) шизофрения	10–20
Б) эпилепсия	8–10
В) маниакально-депрессивный психоз	2–5
Г) рассеянный склероз	1
3. Соматические болезни среднего возраста:	10–20
А) псориаз	2–5
Б) бронхиальная астма	20–50
В) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	50–100
Г) коронарная болезнь сердца	100–200
Д) гипертоническая болезнь	10–20
Е) диабет	

Мультифакториальные заболевания имеют определенные *специфические особенности*:

1. Частота каждой отдельной болезни в популяции обычно превышает 1% .

2. Для них характерно разнообразие клинического течения. Кроме того, иногда группы патологических состояний, возникшие от разных причин, проявляются, как единое заболевание. Например, сахарный диабет включает как мультифакториальные формы, обусловленные аутоиммунным поражением или пороком развития поджелудочной железы, так и моногенные нарушения, вызванные дефектами образования β -клеток, инсулина или его рецепторов. Клинические проявления мультифакториальной патологии очень варьируют даже среди родственников в одной семье.

3. Для каждого отдельного заболевания относительная роль средовых и генетических факторов обычно различается. При низком уровне наследственной предрасположенности для возникновения патологического состояния требуется массивное внешнее воздействие. В то же время, при сильной степени предрасположенности бывает достаточно даже слабого неблагоприятного влияния.

4. При мультифакториальной патологии граница между больными людьми и здоровыми расплывчата. Многие заболевания имеют скрытые субклинические формы. В то же время хромосомные и моногенные нарушения характеризуются четкими клиническими и лабораторными различиями между больными и здоровыми.

5. Тяжесть течения и вероятность проявления болезней с наследственной предрасположенностью зависит:

- от пола человека (например: язвенной болезнью желудка несколько чаще страдают мужчины, а аутоиммунной патологией щитовидной железы – женщины);

- от степени родства с другими больными в семье: чем более близкий член семьи имеет аналогичное заболевание, тем выше вероятность унаследовать группу генов предрасположенности, а значит, и саму патологию;
- от количества больных в семье: чем больше родственников имеют одинаковые нарушения, тем выше вероятность иметь такую же патологию и для здоровых членов семьи;
- от распространенности заболевания в популяции: чем реже оно встречается, тем выше риск для ближайших родственников больного иметь такую же патологию;
- от тяжести течения болезни: чем более выражены патологические изменения у одного родственника, тем выше риск для других иметь аналогичные нарушения.

6. Для многих МФБ установлено их неслучайное сочетание с некоторыми полиморфными белками человека. Подобное сочетание получило название *ассоциации*. Их изучение началось еще в первой половине XX века, когда установили, что люди с O (I) группой крови чаще страдают язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Позже такая взаимосвязь с группами крови системы ABO была показана и для многих других заболеваний. Однако эти ассоциации обуславливают только небольшое повышение риска заболевания для носителя определенной группы крови.

С 70-х годов XX века стал активно изучаться главный комплекс гистосовместимости: человеческие лейкоцитарные антигены (HLA). Антигены HLA расположены на лейкоцитах и определяются 4 локусами (A, B, C, D) короткого плеча 6-й хромосомы. Для каждого из этих генов известно много аллелей, белки которых играют важную роль в иммунном ответе организма человека.

Было показано, что антигены HLA демонстрируют сильные ассоциации с целым рядом аутоиммунных или связанных с нарушениями иммунитета заболеваний: анкилозирующий спондилит, ревматоидный полиартрит, сахарный диабет I типа, тиреотоксикоз, миастения и т.д.

Предполагается, что антигены HLA могут участвовать в непосредственном контакте с патологическим агентом или гены этих антигенов располагаются на хромосоме близко с другими генами, которые определяют развитие какого-либо заболевания.

Поскольку в формировании патологического состояния при МФБ принимают участие не только генетическая предрасположенность, но и факторы внешней среды, то, если ограничить контакт человека с неблагоприятными воздействиями, можно предупредить возникновение заболевания. Поэтому основное значение имеет здоровый образ жизни. Сбалансированное питание, правильный режим дня с рациональной физической нагрузкой и достаточным сном, исключение алкоголя, наркотиков и курения, использование защитных средств при работе с вредными излучениями

и веществами создают условия, предупреждающие возникновение большинства мультифакториальных заболеваний.

На основании знаний о структуре и функциях генома человека стало возможным обнаружение групп генов, определяющих предрасположенность к МФБ, кодирующих чувствительность к фармакологическим препаратам. В настоящее время уже практически исследованы «генные сети» для остеопороза, бронхиальной астмы, эндометриоза. Обнаружены особенности структуры генов и для таких заболеваний, как сахарный диабет, атеросклероз, ИБС, гипертония, некоторые злокачественные и психические заболевания. Определение предрасположенности к заболеванию делает доступным разработку специфических профилактических мероприятий для конкретного человека, раннюю диагностику патологических изменений, эффективную терапию и предупреждение осложнений.

8.8 Болезни генетической несовместимости матери и плода

Самостоятельную группу составляют *наследственно обусловленные заболевания, возникающие при несовместимости матери и плода по антигенам групп крови*. Типичным примером антигенной несовместимости матери и плода является *несовместимость по резус-фактору*. Наследование резус-фактора обусловлено тремя парами тесно сцепленных генов, расположенных на коротком плече 1-й хромосомы – *C, D, K*, имитирующих многогенное наследование. Резус-положительный фактор (Rh⁺) обусловлен доминантными генами (таких людей среди европейцев 85%), а резус-отрицательный (Rh⁻) – рецессивными (15%). При браке женщины, имеющей группу крови Rh⁻, с мужчиной группы крови Rh⁺ либо все дети (если мужчина гомозиготен), либо 50% (если мужчина гетерозиготен) окажутся с группой крови Rh⁺. Для организма матери белки, определяющие резус-положительную группу крови, являются генетически чужеродными, и в ответ на парентеральное их попадание в нем вырабатываются антитела. Так как эритроциты плода чаще всего поступают в организм матери в последние недели беременности или при родах, то первая беременность обычно заканчивается благополучно. При повторной беременности sensibilizированный материнский организм вырабатывает антитела, проникающие через плаценту в кровь плода и разрушающие эритроциты Rh⁺.

У таких детей наблюдается *гемолитическая болезнь новорожденных*, для лечения которой производят обменное переливание крови. С каждой новой беременностью количество антител нарастает, в результате чего гемолитическая болезнь может развиваться в ранние сроки беременности и индуцировать гибель эмбрионов или плодов. Поэтому, девочкам и женщинам, имеющим группу крови Rh⁻, ни в коем случае нельзя переливать кровь группы Rh⁺, так как это может повлечь за собой бесплодие. Несовместимость матери и плода возможна и по АВО-системе групп крови.

8.9 Основные принципы ухода за больными с наследственными заболеваниями

Дети с наследственными заболеваниями требуют большего ухода, чем здоровые. Чем раньше начата реабилитация таких больных, тем большая вероятность положительного результата лечения.

Наследственные болезни сопровождаются различными синдромами. При отставании в умственном развитии необходимо более частое общение с детьми. Это будет способствовать развитию всех органов чувств ребенка. Его нельзя оставлять одного на длительное время, так как в этих случаях легко развивается госпитализм. Смена обстановки, игрушек, беседа и обучение простейшим навыкам способствуют интеллектуальному развитию детей.

Вторым важным элементом ухода за такими детьми является правильное кормление. Пища должна быть полноценной и соответствовать возрасту ребенка. Если дети получают только жидкую пищу и мучнистые блюда, то у них резко нарушается обмен веществ, происходит отставание в массе и длине тела. Позже присоединяются различные инфекции пищеварительной и дыхательной системы из-за сниженной иммунной защиты, которые могут привести к летальному исходу. У детей, которые не могут глотать, кормление проводится через зонд, однако состав пищи должен быть сбалансированным. Например, нельзя ребенка в возрасте одного года кормить только молоком или кашами. Ребенок этого возраста даже при кормлении через зонд должен получать протертое мясо, мясные бульоны, протертые фрукты и овощи. Только при полноценном питании можно надеяться на положительный успех всех реабилитационных мероприятий. При некоторых наследственных заболеваниях (фенилкетонурия, галактоземия, лактазная недостаточность) для детей необходимы специальные диеты.

Терморегуляция у детей с наследственными заболеваниями может быть нарушена. Они склонны к перегреванию или переохлаждению. Создание оптимального режима температуры окружающей среды, ее влажности (при центральном отоплении в помещении очень низкая влажность), подвижности воздуха – важный элемент ухода. При всяких отклонениях в состоянии ребенка необходимо измерять температуру тела. При повышении температуры необходимо тщательное врачебное обследование. Если температура тела поднимается до 38–38,5°C, то срочное назначение жаропонижающих лекарственных препаратов не обязательно. Однако при склонности ребенка к судорожным реакциям необходимо внимательно наблюдать за его состоянием, снижая повышенную температуру.

При наследственных заболеваниях необходимо следить и за естественными отправлениями. Иногда у этих детей по несколько дней нет стула, хотя пищи ребенок получает достаточно. В таких случаях необходимо обратить внимание на меню ребенка и увеличить количество клетчатки, овощей, фруктов, соков.

Задержка мочеиспусканий может быть связана с недостаточным поступлением жидкости в организм, нарушением деятельности сердца, почек, а также с атонией мочевого пузыря. Врачебное обследование ребенка поможет выявить причину задержки мочеиспускания или мочеобразования.

У детей, которые все время находятся в постели в лежачем положении, могут развиваться пролежни. Частая смена нательного и постельного белья, отсутствие на нем складок, уход за кожей - все это может предотвратить появление пролежней или способствовать их ликвидации. После дефекации и мочеотделения необходимо подмыть ребенка, кожу высушить (не протирать) и обработать пудрой или масляными составами, которые рекомендует врач. У таких детей кожа и складки могут поражаться грибами, поэтому назначение противогрибковых препаратов окажется своевременным.

Нередко при наследственных заболеваниях может быть судорожный синдром. При его появлении существует опасность западения языка и остановки дыхания. Ребенка необходимо положить на бок, руками вывести челюсть вперед, ввести противосудорожные препараты, которые назначил врач. Во время судорог ребенок может падать, поэтому таких детей не следует оставлять одних на диване, а в кроватке должно быть боковое ограждение (сетка, доска).

Таким образом, правильное питание больных с наследственной патологией, гигиеническое содержание, воспитательные мероприятия и специальные элементы ухода будут способствовать быстрой реабилитации детей.

ТЕМА 9

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ (ВПР)

9.1 Понятие тератологии

Тератология — наука, изучающая этиологию, патогенез, клинические проявления, методы диагностики, лечение и профилактику врожденных пороков развития. Врожденные пороки развития (ВПР) известны с глубокой древности.

Одной из первых публикаций, посвященных описанию ВПР, является книга, изданная в 1616 году в г. Падуе.

Интенсивное развитие тератологии происходит в XIX веке и относится к работам И. Меккеля, который подробно описал морфологию и создал первую анатомическую классификацию ВПР, а также к работам Э.Ж. Сент-Илер, который применил экспериментальный метод для изучения причин ВПР. Однако подлинную научную основу тератология приобрела в XX веке после вторичного открытия законов наследственности.

В России начало тератологическим исследованиям было положено Указом Петра 1 от 13 февраля 1718 года о создании в г. Петербурге «Музея уродливостей» в знаменитой Кунсткамере.

Первой русской работой по тератологии была опубликованная в 1847 году статья П.А. Загорского «Обозрение разнообразных человеческих уродств». В этом же году вышла первая монография П. Дубовицкого «Взгляд на уродливости вообще».

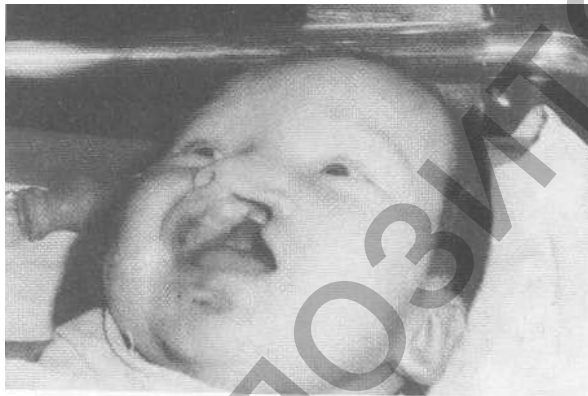
Качественно новый этап в российской тератологии связан с работами Н.П. Бочкова, Ю.В. Гюлькевича, Е.Ф. Давиденковой, Г.И. Лазюка, применившими в исследованиях врожденных пороков методы медицинской генетики.

9.2 Характеристика ВПР

Понятие **врожденный порок развития** подразумевает стойкое морфологическое изменение органа или всего организма, выходящее за пределы вариаций их строения и сопровождающееся нарушением функции. Как синонимы этого понятия применяются словосочетания: врожденные пороки, пороки развития (табл. 8).

Таблица 8

Примеры врождённых пороков развития



Марина К., 1,5 мес. Диагноз: расщелина губы и неба слева



Новорожденная К., умершая на 2-е сутки жизни. Диагноз: синдром множественных врожденных пороков развития: синдром Эллиса - Ван Крефельда (укорочение конечностей, шестипалость, редкие, тонкие и светлые волосы на голове, отсутствие ногтей на II–VI пальцах стоп и недоразвитие их на других пальцах, деформация стоп, врожденный порок сердца; отсутствие межпредсердной и большой дефект межжелудочковой перегородки)

Обычно ВПР называют пороки, возникшие внутриутробно (в результате нарушения процессов развития зародыша) или после рождения ребенка, в результате нарушения постнатального формирования органов (например, пороки развития зубов, незаращение артериального или баталлова протока).

Вместе с тем к ВПР не следует относить постнатальные нарушения пропорций или размеров органов, являющихся проявлением эндокринных расстройств (гипофизарная карликовость, гигантизм, акромегалия).

Таким образом, **врожденный порок** это грубый морфологический (анатомический) дефект развития, который в историческом плане часто определяли как «уродство» или «уродливость».

Врожденные пороки развития занимают одно из первых мест в структуре общей заболеваемости и смертности. Так, по данным ВОЗ популяционная частота ВПР в отдельных странах колеблется от 2,7 до 16,3%

В частности, по данным К. Нельсона и Л. Холмеса (1989) среди 70000 обследованных ими живорожденных и мертворожденных младенцев 2,3% детей имели не менее одного грубого порока развития.

В постнатальном периоде число детей с пороками может достигнуть 6% к двухлетнему и 8% – пятилетнему возрасту. В России в расчете на 1000 рождений ВПР выявляются у 25–35-ти детей, в том числе около половины составляют случаи множественных ВПР (МВПР), т.е. пороков, локализованных в двух и более морфофункциональных системах организма.

Причины, приводящие к ВПР:

- уровень оказания медицинской помощи беременным и новорожденным (чем ниже смертность новорожденных от асфиксии, родовой травмы, инфекций и токсикоза беременных, тем больший удельный вес составляют ВПР);
- состояние окружающей среды (загрязнение среды мутагенными и тератогенными веществами постепенно возрастает);
- увеличение частоты контактов населения с источниками ионизирующей радиации и химическими мутагенами, широко применяемыми в народном хозяйстве;
- отсутствие жесткого контроля на мутагенность и тератогенность новых химических соединений, включая лекарственные препараты;
- не всегда оправданные попытки сохранения любой беременности, протекающей с угрозой прерывания.

ВПР чрезвычайно многообразны, их количество исчисляется сотнями.

К наиболее распространенным и часто встречающимся относятся следующие ВПР.

Агенезия – полное врожденное отсутствие органа.

Аплазия – врожденное отсутствие органа с сохранением его сосудистой ножки.

Атрезия и стеноз – соответственно полное отсутствие или сужение естественного канала или отверстия.

Отсутствие отдельных частей органа обозначается приставкой «олиго» плюс название пораженного органа, например, олигодактилия (отсутствие одного или нескольких пальцев), олигогирия (отсутствие отдельных извилин головного мозга).

Врожденная гипоплазия – недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом относительной массы. Выделяют: *простую* (без нарушения структуры) и *диспластическую* (с нарушением структуры) формы гипоплазии.

Врожденная гипотрофия – уменьшение массы тела новорожденного или плода.

Врожденная гипертрофия (гиперплазия) – увеличение относительной массы (размеров) органа за счет увеличения объема (гипертрофия) или количества (гиперплазия) клеток.

Макросомия (гигантизм) – увеличение длины тела.

Гетерогония – наличие клеток, тканей или участков органа в другом органе или в тех зонах органа, где в норме их не должно быть, например, клетки Пуркинье в коре мозжечка, хрящевая ткань в легком вне стенки бронха.

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

Удвоение органа (например, удвоение матки или дуги аорты).

Приставка «поли» перед названием органа обозначает дополнительные органы. Например, полидактилия, полигирия.

Неразделение (слияние) органов или монозиготных близнецов, например, кранио- или торокопаги (близнецы, сросшиеся черепами или грудными клетками).

В случае обозначения слияния конечностей или их частей применимы приставки «син» и «сим», например, синдактилия и симподия соответственно неразделение пальцев рук и ног.

Термины «дизрафия», «арафия» обозначают незаращение эмбриональной щели (расщелины губы и неба, позвоночника или уретры).

Дисхрония – нарушение темпов развития (ускоренное или замедленное). Относится к клеткам, тканям, органам или всему организму.

ВПР могут также проявляться в виде:

- лобуляции (дополнительная доля легкого, печени),
- водянки (гидроцефалия, гидронефроз),
- инверсии (обратное или зеркальное расположение органов).

Для регистрации и учета малых аномалий развития существует стандартизованная методика, согласно которой малые признаки делят на 3 группы: альтернативные, измерительные, описательные.

К *альтернативной группе* относятся признаки, которые могут быть или не быть (папилломы, насечки).

К *измерительной группе* относятся признаки, определяемые абсолютным или относительным количественным значением (удлинение, укор-

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

К описательной группе относятся признаки, для которых трудно применимы количественные методы изучения, например, изменения формы мягких тканей, цвета волос, кожи и др. В данном случае применяют балльную оценку признака:

I балл – слабо выраженный признак,

II балла – четко определяемый признак,

III балла – резко выраженный признак (с крайними значениями).

Различают 4 типа клинически значимых дефектов развития:

1. *Порок развития или морфологический дефект органа* или большого участка тела, возникший в результате нарушений развития под действием внутренних причин. Зачаток органа изначально аномален и его развитие не может идти по нормальному пути. Сюда относятся как многие пороки при хромосомных синдромах (полидактилия), так и пороки, обусловленные генными мутациями (например, синдром Меккеля).

2. *Дизрупция или морфологический дефект одного органа* или большого участка тела, возникший в результате воздействия внешних факторов на изначально нормальный процесс развития (рис.40).

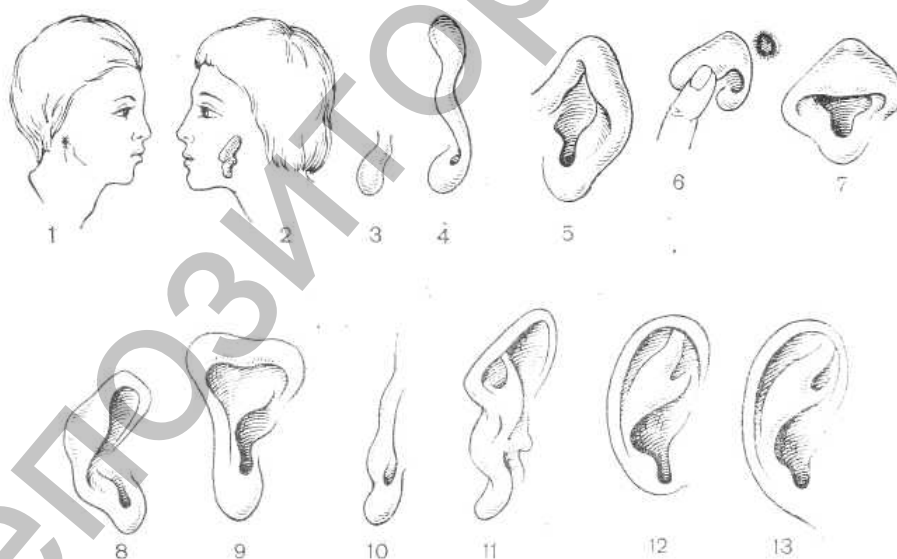


Рис. 40. Врожденные нарушения развития, характеризующиеся недостатком тканей или полным отсутствием ушной раковины.

- 1 – анотия; 2 – щечная ушная раковина; 3 – сохранившаяся только мочка; 4 – кожно-хрящевой валик; 5 – малая ушная раковина; 6 – опущенная ушная раковина; 7 – свернутая ушная раковина; 8 – согнутая ушная раковина; 9 – плоская ушная раковина; 10 – вросшая ушная раковина; 11 – гофрированная ушная раковина; 12 – дефект мочки; 13 – приросшая мочка

3. Деформация – это аномальная форма, размер или положение части тела в результате воздействия внешних механических или внутренних сил на плод. Внешние силы могут привести к механическим сдавлениям уретры, уменьшению размеров и деформации матки, дефектам нервной, мышечной и соединительной ткани у плода. Внутренние силы могут вызвать гиподинамию плода, которая ведет к необычному положению конечностей или частей тела плода, уменьшению размеров конечностей. Деформации могут возникать и в постнатальном периоде, например, асимметрия черепа у детей с врожденной гипотонией, долгое время лежащих в одной позе (рис. 41).

Среди других примеров: амниотические перетяжки (фиброзные тяжи) между плодом и околоплодной оболочкой, приводящие к специфическому синдрому, названному АДАМ-комплекс.

4. Дисплазия – ненормальная организация клеток в структуре тканей или аномалия тканевой структуры. Например: синдром Марфана, несовершенный остеогенез.

Для выражения типа этиологических и патогенетических связей между ВПР предложены следующие понятия: *следствие, синдром и ассоциация*.

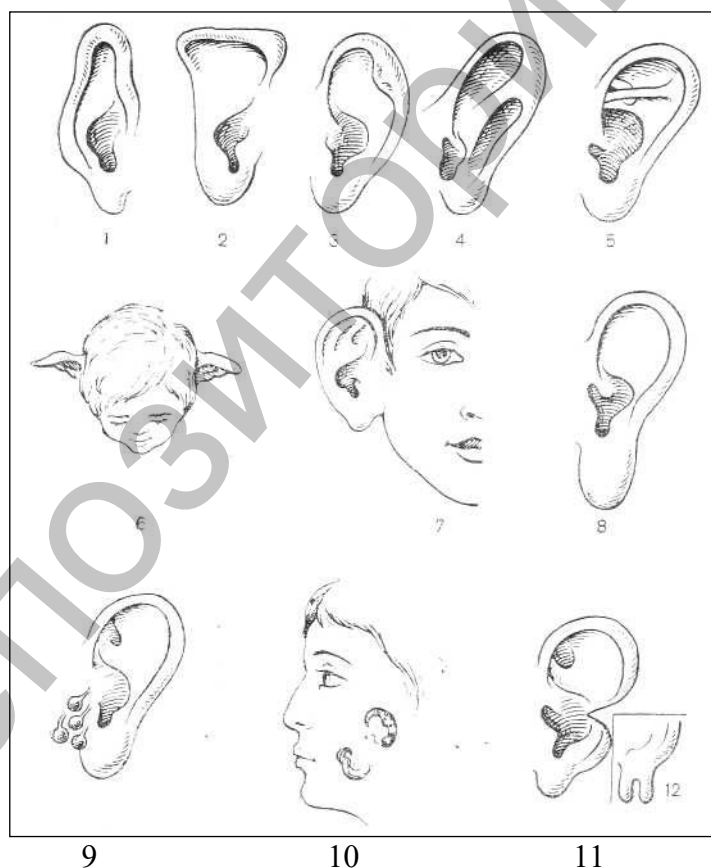


Рис. 41. Врожденные нарушения развития, характеризующиеся только деформацией ушной раковины.

1 – остроконечное ухо (ухо сатира); 2 – углообразное ухо (ухо макаки); 3 – большой дарвиновский бугорок; 4 – развернутый (лентообразный) завиток; 5 – задняя ножка противозавитка; 6 – торчащие уши; 7 – большая ушная раковина; 8 – большая мочка; 9 – придатки околоушные; 10 – две ушные раковины (полиотия); 11 – поперечная расщелина ушной раковины; 12 – продольная расщелина мочки

Следствие – это тип множественных аномалий, возникших в результате одной известной или предполагаемой аномалии, либо в результате действия механического фактора. Так, основной порок может привести к следствиям: параличу нижних конечностей, атрофии мышц, косолапости, инфекциям мочевого тракта, поражению почек, запорам. Примером следствия, вызванного механическим фактором, является артрогрипоз, патогенез которого связан с гиподинамией плода. Она, в свою очередь, может быть обусловлена разнообразными причинами (поражение ЦНС, маловодие).

Синдром – подразумевает устойчивое сочетание двух или более пороков развития в разных системах органов. В основе синдрома всегда лежит одна причина, которая может быть генной мутацией, хромосомной аберрацией или тератогеном.

Когда речь заходит о дефектах развития, не связанных между собой этиологически и патогенетически, то применяется статистическое понятие – ассоциация. *Ассоциация* – это неслучайное сочетание нескольких аномалий развития у двух или более индивидов.

Например, выявление у новорожденного гипоплазии большого пальца кисти предполагает необходимость его обследования на наличие других признаков VATER-ассоциации.

Этиология пороков развития гетерогенна. В их основе лежат многочисленные причины, которые по предложению Г. И. Лазюка можно условно подразделить на экзогенные и эндогенные.

9.3 Эндогенные причины ВПР

- *Изменения наследственных структур (мутации).* Большинство исследователей полагает, что изменения наследственных структур клетки являются одной из наиболее частых причин ВПР.

- *Эндокринные заболевания и метаболические дефекты.* Известно также, что различные гормональные и метаболические нарушения у беременных нередко приводят к самопроизвольным абортам или нарушениям морфологической и функциональной дифференцировки органов плода (тератогенные синдромы), что определяет высокую раннюю детскую смертность. Тератогенный эффект доказан для сахарного диабета, фенилкетонурии, галактоземии у беременных женщин. Так, диабетическая эмбриопатия проявляется комплексом ВПР, из которых 37% приходится на пороки костно-мышечной системы, 24% составляют пороки сердца и сосудов и 14% – пороки ЦНС. Наиболее характерна каудальная дисплазия (аплазия или гипоплазия креста и копчика, иногда поясничных позвонков и бедренных костей). Диабетическая фетопатия проявляется большой массой тела при рождении (отложение жировой клетчатки), гиперплазией поджелудочной железы, жировой дистрофией печени.

- *«Перезревание» половых клеток.* «Перезревание» половых клеток как причина ВПР признается многими тератологами. Под этим термином

подразумеваются изменения в гаметех, произошедшие от момента их полного созревания до момента образования зиготы. Чем длиннее это время, тем ниже способность к оплодотворению и выше количество плодов с ВПР. «Перезревание» гамет может быть как *интрафолликулярным* (связано с гормональными расстройствами, например, в преклимактерическом периоде), как и *экстрафолликулярным* (плохая проходимость маточных труб, приводящая к задержке прохождения сперматозоидов, недостаточная подвижность сперматозоидов). Предполагается что основным результатом «перезревания» является нерасхождение хромосом.

- *Возраст родителей.* Хорошо известна связь между наличием пороков развития у потомков и возрастом родителей. Так, синдром Шерешевского-Тернера, ВПР опорно-двигательного аппарата и органов дыхания чаще выявляются у детей, родившихся у юных матерей (менее 19-ти лет), чем у матерей в возрасте 22–35 лет. Наоборот, у матерей старше 35-ти лет увеличено число детей с синдромами Дауна, Патау и Эдвардса, пороками развития ЦНС.

Установлена зависимость от возраста отцов частоты расщелины губы и неба, ахондроплазии и практически всех аутосомно-доминантных синдромов ВПР. По-видимому, основное значение имеет старение половых клеток (сводится к увеличению частоты мутаций), и их перезревание

9.4 Экзогенные причины ВПР

1. Физические факторы:

А) Ионизирующая радиация. Среди экзогенных причин ВПР ведущее место занимает ионизирующая радиация. Например, до аварии на Чернобыльской АЭС число ВПР в Беларуси вне зависимости от уровня загрязненной территории радионуклидами ($Cs-137$) находилось на уровне 3,87–4,72%. После аварии в 1986 году обнаружилась иная картина: коэффициент прироста количества пороков составил в зоне загрязнения 1–5 Ku/km составил 0,35%, а в зоне 15 и более Ku/km – 0,79%.

Б) Механические. Среди механических причин, индуцирующих ВПР известны:

- амниотические сращения (тяжи Симонара) в результате разрыва амниона; сращения плодовой поверхности последа с поверхностью плода; ЛДАМ-комплекс или синдром амниотических перетяжек;
- чрезмерное давление матки, (при маловодии) или опухоли (крупной миомы) на развивающийся плод;
- сдавление органов плода врожденной опухолью или другим неправильно сформированным органом

2. Химические факторы:

А) Лекарственные препараты. Большую группу тератогенов составляют лекарственные препараты. Среди них:

- противосудорожные (триметадон, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин),

- гемотерапевтические (антикоагулянты),
- противоопухолевые (цитостатики),
- анальгетики, анестетики,
- наркотические вещества (кокаин, комазин, изотретиноин),
- антибиотики (стрептомицин, тетрациклин),
- транквилизаторы (талидомид),
- стероидные гормоны,
- алкоголь.

Например, при хроническом употреблении алкоголя во время беременности в большинстве случаев рождаются дети с алкогольной фетопатией (врожденная гипоплазия и постнатальный дефицит роста и массы тела, общая задержка физического и психического развития, микро- или гидроцефалия, черепно-лицевые аномалии). При талидомидном синдроме (прием талидомида на 4–10-й неделях беременности) отмечаются дисмелии верхних и нижних конечностей, сочетающиеся с аномалиями наружного уха и глаз (25% случаев), пороками желудочно-кишечного тракта, сердца и другими нарушениями развития.

Б) Химические вещества, применяемые в промышленности и быту. К химическим тератогенам относятся практически каждое десятое химическое соединение и каждый второй пестицид. Их эффект зависит от:

- стадии развития эмбриона и плода, на которую приходится воздействие;
- дозы и химического строения вещества;
- способности вещества (препарата) преодолевать плацентарный барьер;
- пути введения препарата;
- генотипа плода (применение фенитона индуцирует пренатальную и постнатальную задержку роста);
- генотипа матери (диабетическая и фенилаланиновая эмбриопатия).

Выделено несколько форм эмбриопатий, связанных с метаболизмом металлов. Например, цинк-зависимая эмбриопатия развивается при безмясной диете, при связывании цинка лекарственными препаратами (ацетазоамин, салицилаты), нарушении адсорбции цинка (при хронических колитах). Проявляется умеренной гидроцефалией, расщелиной неба, искривлением позвоночника, грыжами и пороками сердца

В) Гипоксия.

Г) Неполющенное питание. Среди причин пороков экзогенного происхождения необходимо отметить неполноценное питание и голодание матери.

3. Биологические факторы. К биологическим факторам относятся вирусы герпеса, краснухи, гриппа, эпидемического паротита, инфекционного гепатита, полиомиелита, ветряной оспы и протозойные инфекции (токсоплазма).

Под термином *«критические периоды»* (впервые введен в 1897 году П.И. Броуновым), понимают периоды эмбриогенеза, отличающиеся повышенной чувствительностью зародыша к повреждающему действию факторов внешней среды.

I критический период соответствует времени *между концом первой и началом второй неделями беременности*. Повреждающее воздействие тератогенов в этот период в основном ведет к гибели зародыша.

II критический период охватывает время *с третьей по шестую недели беременности*, когда повреждающее воздействие ведет к пороку развития.

Оба критических периода совпадают с периодами наиболее интенсивного формирования органов и связаны в основном с периодичностью проявлений морфологической активности ядер.

Понятие *«тератогенный терминационный период»* (ТТП) подразумевает предельный (конечный) срок, в течение которого повреждающее действие (тератогенный фактор) может вызвать данный порок развития.

В связи с тем, что тератогенный фактор приводит к развитию порока только в случае его воздействия до окончания формирования органа, которое не совпадает по времени для разных органов, то каждый порок имеет свой терминационный период (например, для дефекта межпредсердной перегородки – временем до 55-го дня беременности).

ТЕМА 10

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

10.1 Медико-генетическое консультирование

Первые упоминания о попытках не вполне осознанного вмешательства в генофонд популяции относятся к глубокой древности. Например, в древнегреческой Спарте пригодность новорожденных младенцев мужского пола к несению в дальнейшем воинской службы определялась выявлением каких-либо дефектов развития и в случае их наличия младенца убивали.

Подобная «профилактика» позволяла уничтожить патологический генотип и представляла собой метод искусственного отбора. Эта практика спартанцев имела и негативные последствия. Спартанское государство не дало Элладе не только выдающихся философов, художников, писателей, но даже и по-настоящему крупных полководцев.

С тех пор прошло много времени. Попытки генетического консультирования предпринимались на протяжении веков в различных странах, особенно при вступлении в брак молодых людей. Например, в немецком городе Мюнхене в 1917 году было разработано специальное обращение к молодым людям, вступающим в брак: «Тот, кто заключает брак, не раз-

узнавши здоров он или болен, берет на себя большую ответственность перед своим супругом и перед потомством...».

В России первая медико-генетическая консультация была организована в 1929 году С.Н. Давиденковым в возглавляемом им Институте нервно-психической профилактики.

За рубежом принято считать, что система генетической профилактики впервые была предложена в 1947 году Ш. Ридом, определившим ее как социальную службу помощи наследственно отягощенным семьям. В 1950 году им же было опубликовано краткое руководство по генетическому консультированию.

В условиях клинических учреждений медико-генетические консультации стали проводиться за рубежом с 1940 года. В настоящее время в мире насчитывается более 2000 медико-генетических консультаций, и их число постоянно растет. Например, в США более 500 консультаций, Англии – более 50, в России – 85.

Медико-генетическая служба (МГС) охватывает 4 уровня:

1. Районный (городской) уровень. Консультацию проводит врач-генетик районной (городской) поликлиники. Его задача: выявление и учет семей, отягощенных наследственной патологией, и направление их в региональное медико-генетическое учреждение.

2. Региональный уровень. Медико-генетическая консультация на базе областной, краевой или республиканской больницы. Задачи: консультирование семей и больных с наследственной и врожденной патологией с использованием генеалогического анализа, синдромологического и цитогенетических методов; пренатальная диагностика беременных.

3. Межрегиональный уровень. Межрегиональная медико-генетическая консультация на базе НИИ или областной (республиканской) МГК, обслуживающая 3–5 соседних регионов. Задачи те же, что и на региональном уровне. Дополнительно проводят массовое обследование новорожденных, консультирование и диагностику сложных случаев, организацию лечения больных.

4. Федеральный уровень. Федеральный медико-генетический центр на базе ведущих НИИ и клиник. Задачи: консультирование сложных случаев патологии, подтверждающая цитогенетическая, биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика сложных и редких случаев наследственных болезней, разработка, апробация и внедрение новых методов диагностики, лечения и реабилитации, подготовка и повышение квалификации кадров.

10.2 Цели и задачи медико-генетического консультирования

Медико-генетическое консультирование – это наиболее распространенный и эффективный подход к профилактике наследственных болезней.

Главная *цель генетического консультирования* – предупреждение рождения больного ребенка. По прогнозу здоровья потомства консульти-

рование делят на две группы: *проспективное* и *ретроспективное*. *Проспективное консультирование* - это наиболее эффективный вид профилактики наследственных болезней, когда риск рождения больного ребенка определяется еще до наступления беременности или на ранних ее сроках. *Ретроспективное* – это консультирование после рождения больного ребенка в семье относительно здоровья будущих детей.

В задачи медико-генетической консультации входят:

- ретро- и проспективное консультирование семей и больных с наследственной или врожденной патологией;
- пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний;
- помощь врачам различных специальностей в постановке диагноза заболевания, если для этого требуются специальные генетические методы исследования;
- доведение пациенту и его семье в доступной форме информации о степени риска иметь больных детей и оказание им помощи в принятии решения;
- диспансерное наблюдение и выявление группы повышенного риска среди родственников индивида с наследственной болезнью.
- пропаганда медико-генетических знаний среди населения.

Эффективность консультации как врачебного заключения зависит от трех факторов: точности диагноза, точности расчета генетического риска и уровня понимания генетического заключения консультирующимися. При большой вероятности рождения больного ребенка правильными, с профилактической точки зрения, могут быть две рекомендации: либо воздержание от деторождения, либо пренатальная диагностика, если она возможна при данной клинической форме наследственного заболевания.

По данным отечественных и зарубежных авторов, каждая 8–10 семья, обратившаяся в медико-генетическую консультацию, нуждается в пренатальной диагностике.

10.3 Показания для медико-генетического консультирования

- наличие сходных заболеваний у нескольких членов семьи;
- первичное бесплодие супругов;
- первичное невынашивание беременности;
- отставание ребенка в умственном и физическом развитии;
- рождение ребенка с врожденными пороками развития;
- первичная аменорея (отсутствие месячных), особенно при недоразвитии вторичных половых признаков;
- кровное родство между супругами;
- контакт супругов с мутагенными факторами;

- контакт беременной в первом триместре с тератогенными факторами;
- подозрение на нарушение развития плода при УЗИ в женской консультации.

Основные показания для проведения цитогенетического анализа:

- пренатальная диагностика пола в семьях, отягощенных рецессивными заболеваниями, сцепленными с X-хромосомой;
- недифференцированная олигофрения (слабоумие);
- привычные выкидыши и мертворождения;
- множественные врожденные пороки развития у ребенка;
- бесплодие у мужчины;
- возраст матери старше 35, отца – 40 лет.

Основные показания для проведения биохимических исследований:

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

10.4 Планирование деторождения

Планирование дальнейшего деторождения в семье, в которой зарегистрирован случай наследственного заболевания, зависит от целого ряда факторов. Ведущую роль при этом играет уровень риска рождения больного ребенка. Генетический риск обычно выражается в процентах.

При *низком риске* патологические изменения можно ожидать у 5% потомков. В этом случае обычно нет противопоказаний для дальнейшего деторождения. *Средний риск* регистрируется, если вероятность рождения больного ребенка достигает 6–20%. В такой ситуации планирование деторождения определяется предполагаемой тяжестью заболевания и возможностью дородовой диагностики. *Высокий генетический риск* (более 20%) обычно сопровождается необходимостью исследования плода при беременности для обнаружения у него патологических изменений. Если же дородовая диагностика невозможна, а заболевание является очень тяжелым, то супругам не рекомендуют дальнейшее деторождение.

Такое разделение генетического риска на низкий, средний и высокий является условным, поскольку на отношение к его уровню влияют особенности течения заболевания. Например, вероятность в 4% развития синдрома Дауна расценивается, как высокий риск и требует обязательного использования методов дородовой диагностики. В то же время 50%-ный риск

появления у ребенка шестипалости обычно не ограничивает деторождение в семье.

Повышенный генетический риск часто сопровождают кровнородственные браки. Отказ от рождения детей в таких семьях является профилактикой наследственных заболеваний. Но для 20% населения мира традиционны браки между двоюродными сибсами. В таких популяциях увеличена частота аутосомно-рецессивных заболеваний, повышена вероятность младенческой смертности, умственной отсталости и врожденных пороков развития.

Планирование деторождения может сопровождаться отказом от брака двух гетерозиготных носителей одного патологического гена. Это возможно, если проводится молекулярно-генетическое обследование популяции, в которой регистрируется высокая частота какого-либо моногенного заболевания.

Возраст супругов также имеет большое значение при планировании семьи. Многочисленными исследованиями было показано увеличение рождения детей с наследственной патологией особенно у женщин старше 35 лет и у мужчин – старше 40. Поэтому желательно окончить деторождение до этого возраста.

Окончательное решение супругов о количестве детей в семье зависит также от их интеллектуального и социального уровня, степени родства с больным родственником, количества индивидов с наследственной патологией в семье.

10.5 Периконцепционная профилактика при планировании беременности

При планировании беременности в последние годы применяется *периконцепционная профилактика*. Она позволяет снизить вероятность рождения ребенка с врожденным пороком развития и другими заболеваниями. В основе этой профилактики лежит мультифакториальная природа большинства патологических состояний, возникающих под влиянием наследственных и внешнесредовых факторов. Ограничение контакта с вредными внешними воздействиями, создание благоприятных условий для созревания половых клеток, имплантации зиготы и формирования плода препятствует проявлению патологического действия генов.

Периконцепционная профилактика включает следующие этапы:

1. *Выбор времени зачатия.* Многочисленными исследованиями было показано, что риск рождения ребенка с ВПР является особенно низким, если зачатие приходится на конец лета - начало осени. Самая высокая вероятность появления больного потомства регистрируется при начале беременности в весенние месяцы.

2. *Обследование супругов* до беременности для выявления у них различных инфекционных, эндокринных и других заболеваний. Гормональные изменения, хронические инфекции, особенно половых путей, наруша-

ют процессы созревания половых клеток и, если больна женщина, формирование эмбриона и плода. В этих случаях требуется коррекция этих состояний, оздоровление обоих супругов. На этом этапе проводится медико-генетическое консультирование, уточняется риск рождения больного ребенка, определяются подходы к дородовой диагностике. Супругам рекомендуют отказаться от курения, алкоголя, по возможности ограничить контакты с вредными производственными факторами.

3. Прием поливитаминных препаратов в течение 2–3 месяцев до зачатия. Эти лекарственные средства должны содержать фолиевую кислоту до 0,4–1 мг в сутки, аскорбиновую кислоту, α -токоферол, витамины группы В. Рацион питания супругов обогащается продуктами, содержащими фолиевую кислоту: зелень, помидоры, бобовые, печень. Подобная терапия нормализует обменные процессы в клетках, обеспечивает правильное функционирование генетического аппарата, создает благоприятные условия для внутриутробного развития плода.

4. Прием женщиной поливитаминов до 10–12-й недели беременности.

5. Наблюдение за беременностью, которое включает методы дородовой диагностики, позволяющей обнаружить заболевание у плода.

Широкое распространение таких профилактических мероприятий, серьезное отношение супругов к рождению ребенка наряду с общегосударственными программами по охране окружающей среды и совершенствованию здравоохранения будут способствовать уменьшению груза наследственной и врожденной патологии.

Одной из самых острых проблем современности является загрязнение природной среды, в том числе пищевых продуктов и воды, многообразными токсическими веществами (продукты промышленного и химического производства, выхлопные газы автомобилей, соли тяжелых металлов, радиоактивные вещества, химикаты и др.). Все эти вещества являются тератогенными факторами, способствующими рождению детей разными пороками развития. Поэтому большое значение приобретают меры экологической безопасности.

- исключение воздействия вредных профессиональных факторов;
- исключение рентгеновского облучения;
- ограничение приема лекарственных препаратов, коррекция факторов риска различных заболеваний;
- профилактика стрессовых ситуаций, формирование положительных эмоций, товарищеская обстановка и оптимальный психологический климат в семье и коллективе;
- устранение гипокинезии, занятия физической культурой и спортом;
- рациональное сбалансированное разнообразное питание (суточное потребление белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных солей должно соответствовать нормативам питания беременных и кормящих женщин);

- профилактика ожирения;
- рациональный режим труда, отдыха и питания;
- активный отдых;
- полноценный ночной сон с исключением приема снотворных препаратов;
- строгое соблюдение правил личной гигиены;
- закаливание организма;
- решительная борьба с вредными привычками (курение, алкоголизм, наркомания).

10.6 Клинико-психолого-педагогическая диагностика отклонений в развитии у детей

Такая диагностика является важным этапом медико-генетического консультирования.

Задачей такой диагностики является установление структуры аномального развития, его этиопатогенеза и роли генетических факторов в его возникновении, выяснение особенностей воспитания, обучения, взаимодействий в семье и в ближайшем семейном окружении. При необходимости создается индивидуальная коррекционная программа и назначается медикаментозное лечение.

В основе психомоторного развития ребенка лежит генетическая программа, которая реализуется под влиянием различных факторов окружающей среды. Поэтому в тех случаях, когда ребенок отстает в развитии несмотря на наличие средовых предпосылок, прежде всего необходимо проверить возможность роли наследственности в этом отставании.

Обращается внимание на специфические особенности развития ребенка, сочетающиеся с характерной внешностью, и направить его на медико-генетическое консультирование.

Наряду с характерным лицом немаловажное значение имеют кожа и ее придатки.

При обследовании ребенка с умственной отсталостью обращают внимание на особенности кожных покровов ребенка. Такие кожные нарушения относятся к системным порокам развития кожи:

- *множественные кофейные («кофе с молоком»)* пятна на коже, особенно мелкие пятна в подмышечных впадинах, характерные для нейрофиброматоза (болезни Реклингаузена);
- *врожденные сосудистые пятна («портвейновый невус»)* на лице, чаще односторонние с поражением глаз и неврологическими симптомами, выявляющиеся при синдроме Штурге-Вебера (Стерджа-Вебера);
- *сочетание депигментированных пятен на коже с плотными розовато-желтыми узелками* размером с просыное зерно на лице в виде ба-

бочки и на подбородке с судорожным синдромом и интеллектуальными нарушениями, характерными для туберозного склероза;

- расширение сосудов на склере, веках, лице в сочетании с мозжечковой недостаточностью, что диагностируется при синдроме Луи-Бар;
- избыточное оволосение (гипертрихоз) в сочетании с микроцефалией, синофризом (сросшимися бровями), густыми загнутыми ресницами - симптомокомплекс, характерный для синдрома Корнелии де Ланге;
- гирсутизм (избыточное оволосение по мужскому типу) в сочетании с крыловидными складками шеи, аномалиями грудной клетки, врожденными пороками сердца, низким ростом волос на затылке, субнанизмом, характерными чертами лица и нарушениями умственного развития – основные диагностические признаки синдрома Нунан;
- гирсутизм в сочетании с широким 1-м пальцем кистей и стоп, специфическим лицом, умственной отсталостью и отставанием в росте, что характерно для синдрома Рубинштейна-Тейби.

10.7 Методы пренатальной диагностики наследственных болезней

Пренатальная диагностика связана с решением ряда биологических и этических проблем до рождения ребенка. Поэтому на первое место ставится задача предупреждения рождения ребенка с патологией, не поддающейся лечению (обычно путем прерывания беременности с согласия женщины). Современные методы пренатальной диагностики позволяют диагностировать все хромосомные болезни, большинство врожденных пороков развития. Часть из них устанавливают на любом сроке беременности (хромосомные болезни), часть – после 12-й недели (редукционные пороки конечностей, атрезии, анэнцефалию), часть – только во второй половине беременности (пороки сердца, почек).

Методы пренатальной диагностики делят на три группы: *просеивающие, неинвазивные и инвазивные*. Для каждого метода есть свои показания и противопоказания, разрешающие возможности, осложнения после проведения процедур.

К *просеивающим* относятся методы, которые позволяют выделить женщин, имеющих повышенный риск рождения ребенка с наследственной или врожденной болезнью. Патология плода может быть диагностирована в сроки, когда возможно еще прерывание беременности. В эту группу относится *медико-генетическое консультирование* с проведением генеалогического анализа всех семей, планирующих деторождение. При медико-генетическом консультировании женщины направляются на пренатальную диагностику по следующим показаниям:

- наличие в семье точно установленного наследственного заболевания;
- возраст матери старше 37 лет;

- носительство матерью гена X-сцепленного рецессивного заболевания;
- наличие в анамнезе у беременных спонтанных аборт в ранние сроки беременности, мертворождений, детей с множественными пороками развития и с хромосомной патологией;
- наличие структурных перестроек хромосом (особенно транслокаций и инверсий) у одного из родителей;
- гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования;
- беременные из зоны повышенного радиационного фона;
- при осложненном течении беременности (угрозе выкидыша, многоводии);
- при различных мутагенных или тератогенных воздействиях (инфекционные заболевания, прием лекарственных препаратов, рентгеновское исследование и др.);
- в случае хронических заболеваний беременной женщины (сахарного диабета, гипотиреоза, эпилепсии).

При **неинвазивных** методах происходят обследования плода без оперативного вмешательства. В настоящее время к ним относится фактически только ультразвуковое исследование (УЗИ). Радио- или рентгенография применялись 20–30 лет назад на начальных этапах пренатальной диагностики.

УЗИ предназначено для выявления врожденных пороков развития. Обычно проводится во втором и третьем триместрах беременности: на сроках 18–22 недели (первое, наиболее оптимальное УЗИ), 25–29 недель (второе УЗИ) и 32–36 недель (третье УЗИ проводится для выбора оптимальной тактики ведения родов аномальным плодом, определения объема неотложной помощи ребенку после родов и целесообразности перевода его в специализированное отделение). Если имеются более определенные показания для УЗИ (например, предполагаемая редукция конечностей плода), то исследование можно начинать с 13–14-й недели. УЗИ иногда используют для выявления задержки роста эмбриона или плода, начиная с 6–8-й недели беременности.

УЗИ может применяться и как просеивающий, и как уточняющий метод. В некоторых странах УЗИ проводят всем беременным. Это позволяет предупредить рождение примерно 30% всех детей с врожденными пороками развития.

УЗИ как уточняющий диагноз проводят по следующим показаниям:

1. Повышенное содержание АФП в сыворотке крови на 16-18-й неделе беременности.
2. Неблагополучное протекание беременности, задержка развития плода.
3. Рождение предыдущего ребенка с врожденными пороками развития.

4. Наличие врожденных пороков развития у кого-либо из супругов (или у родственников 1–3-й степени родства по линиям обоих супругов);

5. Наличие болезней (диабет, эпилепсия, алкоголизм) у женщин, повышающих риск рождения ребенка с врожденными пороками развития.

6. Воздействие тератогенного фактора (радиация, химические вещества, вирусные инфекции) в первые 10 недель беременности.

С помощью УЗИ выявляются: поликистоз почек, скелетная дисплазия, расщелина верхней губы, мягкого и твердого неба, врожденные пороки сердца, дефекты нервной трубки, микроцефалия, пороки лица, наружных половых органов, полидактилия.

К **инвазивным** относят методы, нарушающие целостность тканей. Этими методами получают клетки и ткани эмбриона и плода в 1-м и 2-м триместрах беременности. К этой группе относятся: хорион- и плацентобиопсия, получение амниотической жидкости, биопсия кожи плода, кордоцентез и другие.

Хорион и плацентобиопсия применяются для получения небольших кусочков ворсин хориона или кусочков плаценты в период с 7-й по 16-ю неделю беременности. Процедура осуществляется трансабдоминально или трансцервикально под контролем УЗИ (рис. 54 и 55). Одним из осложнений хорионбиопсии является спонтанный аборт (выкидыш). Общие потери плода после хорионбиопсии составляют в среднем 2,5–3%. Ранняя хорионбиопсия (до 8 недель беременности) может вызывать *редукционные пороки* – врожденные ампутации конечностей. Поэтому, с 1992 г. хорионбиопсию рекомендуется проводить после 8-й недели беременности, а после 11-й недели – плацентобиопсию.

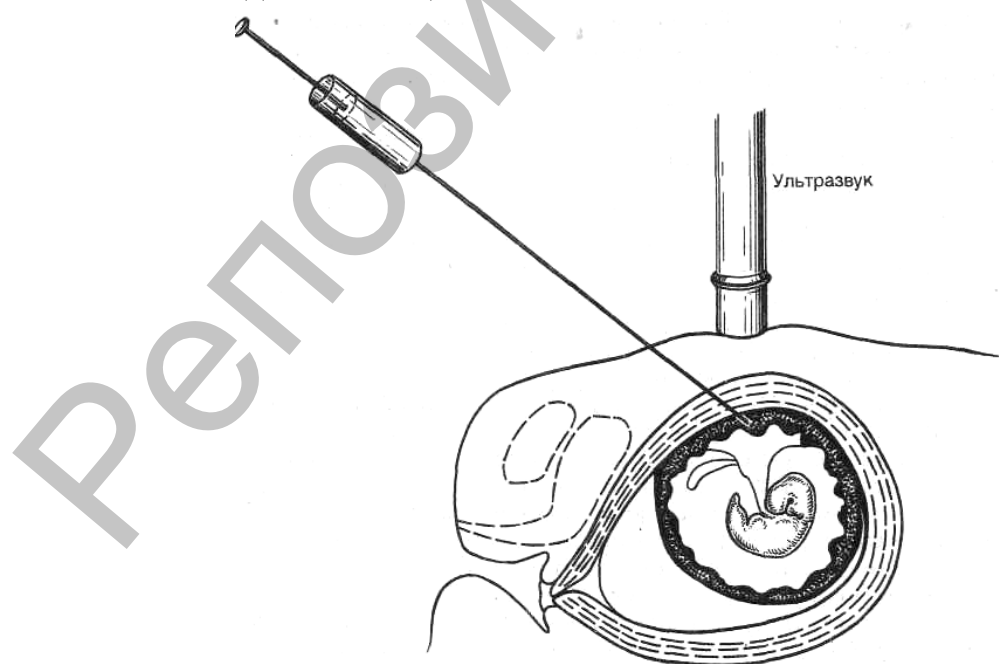


Рис. 54. Трансабдоминальная хорион- или плацентобиопсия.

Определение альфа-фетопroteина (АФП) в амниотической жидкости и сыворотке крови беременной женщины помогает диагностировать некоторые серьезные пороки развития плода (открытые дефекты нервной трубки, анэнцефалия, врожденные дефекты кожи), при которых его содержание значительно повышается. В случаях хромосомных болезней, концентрация АФП снижается. Концентрацию АФП определяют радиоиммунными методами. В норме она обнаруживается в амниотической жидкости уже на 6-й неделе беременности. Наиболее высокая его концентрация наблюдается на 12-14-й неделе беременности, а затем резко снижается на 20-й неделе.

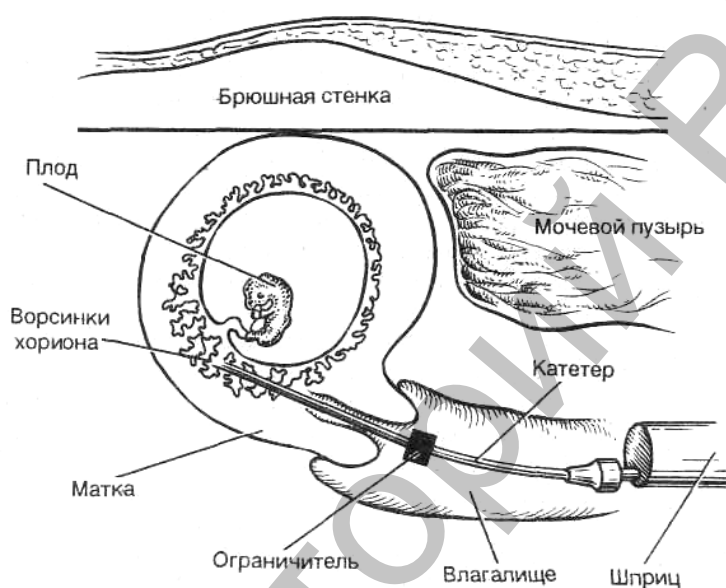


Рис. 55. Трансцервикальная хорион- или плацентобиопсия

Фетоскопия – осмотр плода фиброоптическим эндоскопом, введенным в амниотическую полость через брюшную стенку матки. Применяется на 18–23 неделе беременности. Метод позволяет осмотреть плод, пуповину, плаценту, произвести биопсию и взятие крови плода. Фетоскопия сопровождается высоким риском прерывания беременности (выкидыши в 7–8%) и технически сложна, поэтому имеет ограниченное применение.

Биопсия тканей плода как диагностическая процедура осуществляется во 2-м триместре беременности под контролем УЗИ (ранее под визуальным фетоскопическим контролем). Для диагностики тяжелых наследственных болезней кожи (ихтиоз, эпидермолиз) делают *биопсию кожи плода*. Далее проводится патоморфологическое исследование (иногда и электронно-микроскопическое). Морфологические критерии наличия наследственных болезней кожи позволяют поставить точный диагноз или уверенно отвергнуть его.

Для диагностики мышечной дистрофии Дюшенна на внутриутробной стадии развития разработан иммунофлюоресцентный метод. Для этого

производят *биопсию мышц* плода. Биоптат обрабатывается моноклональными мечеными антителами к белку дистрофину, который у больных не синтезируется. Соответствующая флюоресцентная обработка «высвечивает» белок. При унаследовании патологического гена свечение отсутствует. Этот прием является примером диагностики наследственной болезни на уровне первичного продукта гена. В случае миопатии Дюшенна такой метод дает более правильные результаты, чем молекулярно-генетическая диагностика.

Биопсия хориона – взятие эпителия ворсинок хориона на 8–10 неделе беременности. Исследуется тоже что и при амниоцентезе, кроме АФП. С помощью этих методов выявляются хромосомные нарушения – трисомии по хромосомам 3, 18 и 21, X- и Y-хромосомам; более 100 болезней обмена (галактоземия, болезнь Тея-Сакса, гипофосфатазия и др.).

Амниоцентез – получение амниотической жидкости и клеток плода для последующего анализа. Пункцию проводят в начале второго триместра беременности через брюшную стенку, матку и плодные оболочки под контролем ультразвукового обследования (рис. 56). Стерильным одноразовым шприцем набирают 10–20 мл амниотической жидкости. Жидкость используют для биохимических исследований (выявляют генные мутации), а клетки – для анализа ДНК (выявляют генные мутации), цитогенетического анализа и выявления X- и Y-хроматина (диагностируют геномные и хромосомные мутации). Осложнения при этом методе исследования не превышают 1%.

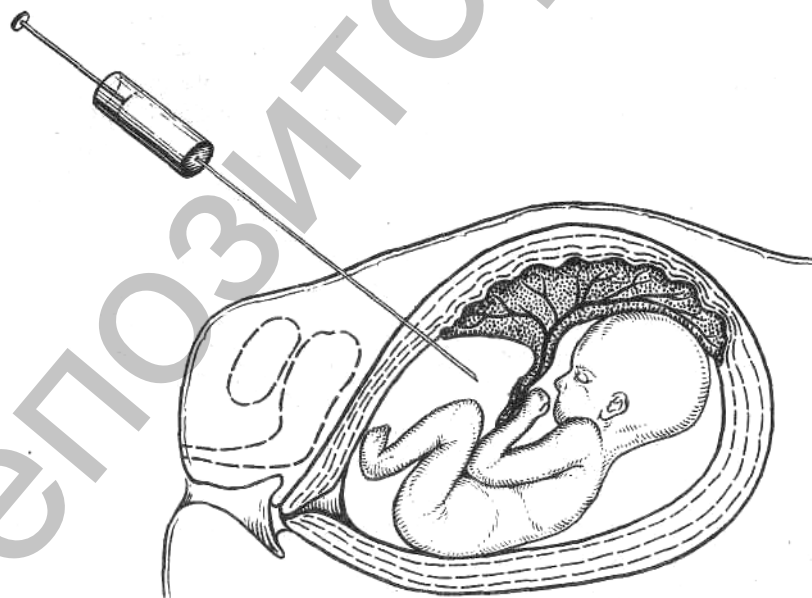


Рис. 56. Амниоцентез

Кордоцентез – взятие крови из пуповины, стал использоваться шире после того, как эту процедуру начали осуществлять под контролем УЗИ, т.е. без фетоскопии (рис. 57). Процедуру проводят в срок с 18-й по 22-ю неделю беременности. Образцы крови являются объектом для цитогенети-

ческих (культивируются лимфоциты), молекулярно-генетических и биохимических методов диагностики наследственных болезней.

Кордоцентез используют для диагностики хромосомных болезней, гематологических наследственных болезней (гемоглобинопатии, коагулопатии, тромбоцитопении), иммунодефицитов, гематологического статуса при резус-сенсibilизации, внутриутробных инфекций.

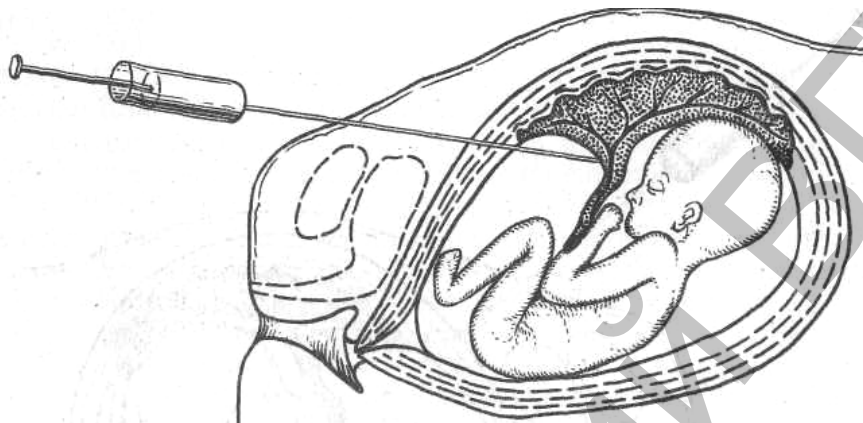


Рис. 57. Кордоцентез

Процедура с первой попытки успешна в 80–97% случаев. Преимущество кордоцентеза по сравнению с амниоцентезом заключается в том, что кровь является более удобным объектом для исследования, чем клетки амниотической жидкости. Лимфоциты культивируются быстрее (2–3 дня) и надежнее, чем амниоциты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЦНС – центральная нервная система	ИБС – ишемическая болезнь сердца
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	ВПР – врождённый порок развития
ЦИ – центральный индекс	МВПР – множественный врождённый порок развития
РНК – рибонуклеиновая кислота	ТТП – тератогенный терминационный период
НМ – намометр	МГС – медико-генетическая служба
т-РНК – транспортная РНК	МГК – медико-генетическое консультирование
м-РНК – матричная РНК	НИИ – научно-исследовательский институт
р-РНК – рибосомная РНК	УЗИ – ультразвуковое исследование
МБ – монозиготные близнецы	АФП – альфа-фетапротеин
ДБ – дизиготные близнецы	ВН – вертикальный нистагм
TRC (totae ridge count) – общий гребневый счет	ЭЭГ – электроэнцефалография
ЧПБ – четырёхпальцевая борозда	МЗ – многозиготные близнецы
IgG – иммуноглобулин G	ДЗ – дизиготные близнецы
IgM – иммуноглобулин M	РДА – ранний детский аутизм
IgA – иммуноглобулин A	ДЦП – детский церебральный паралич
IgD – иммуноглобулин D	Г-6-ФД – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
IgE – иммуноглобулин E	ВРАС – восходящая ретикулярная активирующая система
НФ – нейрофиброматоз	МАО – моноаминоксидаза
НФ-1 – периферический нейрофиброматоз	МДС – маниакально-депрессивное состояние
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота	МДП – маниакально-депрессивный психоз
МД – миотоническая дистрофия	СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности
ФКУ – фенилкетонурия	СТ – синдром Жилиа де ля Туретта
АГС – адреногенитальный синдром	ХТ – хронически тики
МДФ – миодистрофия Дюшенна-Беккера	
МД – миодистрофия Дюшенна	
МБ – миодистрофия Беккера	
СМБ – синдром Мартина-Белла	
РКМВ – "рванные красные мышечные волокна" – феномен	
МФБ – мультифакториальные болезни	
НЛА – человеческие лейкоцитарные антигены	

ЛИТЕРАТУРА

1. Фогель, Ф. Генетика человека / Ф. Фогель, А. Мотульски. – М.: Изд. «Мир», 1990. – Ч. 1, 2.
2. Хандогин, Е.К. Основы медицинской генетики / Е.К. Хандогина. – М.: Форум – Инфра, 2004. – 169 с.
3. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковский. – Минск: Выш. шк., 2003. – 239 с.
4. Шевченко, В.А. Генетика человека / В.А. Шевченко, Н.А. Топорнина. – М.: «Владос», 2002. – 239 с.
5. Приходченко, Н.Н. Основы генетики человека / Н.Н. Приходченко, Т.П. Шкурат. – Ростов н/Д: Феникс, 1997. – 360 с.
6. Каминская, Э.А. Общая генетика / Э.А. Каминская. – Минск: Выш. шк., 1992. – 360 с.
7. Мутовин, Г.Р. Основы клинической генетики / Г.Р. Мутовин. – М.: Высш. шк., 1997. – 173 с.
8. Орехова, В.А. Медицинская генетика / В.А. Орехова, Т.А. Лашковская. – Минск: Выш. шк., 1997. – 123 с.
9. Щипков, В.П. Общая и медицинская генетика / В.П. Щипков, Г.Н. Кривошеина. – М.: Академия, 2003. – 252 с.
10. Тимоляева, Е.К. Медицинская генетика / Е.К. Тимоляева. – Ростов н/Д: Феникс, 2003. – 303 с.
11. Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – М.: Медицина, 1997. – 286 с.
12. Мастюкова, Е.М. Основы генетики человека / Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина // Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии. – М.: Владос, 2003. – 367 с.
13. Вихрук, Т.И. Основы тератологии и наследственной патологии / Т.И. Вихрук, В.А. Лисовский, Е.Б. Сологуб. – М.: Совет. спорт, 2001. – 203 с.
14. Ефременко, И.И. Генетика в повседневной жизни / И.И. Ефременко. – Витебск: Изд-во УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2007. – 175 с.
15. Равич-щербо, И.В. Психогенетика / И.В. Равич-щербо, Т.М. Мажутина. – М.: АСПЕКТ-ПРЕСС, 2004. – 445 с.
16. Эфроимсон, В.П. Загадка гениальности / В.П. Эфроимсон. – М., 1991. – 126 с.
17. Эфроимсон, В.П. Гениальность и генетика / В.П. Эфроимсон. – М., 1998.

Учебное издание

ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

Курс лекций

Составитель

ЕФРЕМЕНКО Инна Ивановна

Технический редактор

Г.В. Разбоева

Компьютерный дизайн

Л.Р. Жигунова

Подписано в печать 30.12.2020. Формат 60x84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 9,18. Уч.-изд. л. 9,01. Тираж 45 экз. Заказ 176.

Издатель и полиграфическое исполнение – учреждение образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

Свидетельство о государственной регистрации в качестве издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий

№ 1/255 от 31.03.2014.

Отпечатано на ризографе учреждения образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

210038, г. Витебск, Московский проспект, 33.