

**ВУЗ**

студентам  
высших  
учебных  
заведений

Р.Г. ЗАЯЦ И.В. РАЧКОВСКАЯ

# ОСНОВЫ ОБЩЕЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ



УДК 575(075.8)  
ББК 28.7+52.5я73  
3 40

Научный редактор член-корреспондент АМН Российской Федерации и НАН Республики Беларусь, профессор *Г. И. Лазюк*.

Рецензенты: кафедра биологии Гродненского медицинского института (заведующий кафедрой профессор *В. П. Андреев*), доктор биологических наук *И. Б. Моссэ* (Институт цитологии и генетики НАН Республики Беларусь).

**Заяц Р. Г., Рачковская И. В.**

3 40 Основы общей и медицинской генетики: Учеб. пособие. — Мн.: Выш. шк., 1998. — 255 с.: ил.

ISBN 985-06-0345-3.

При написании пособия использован многолетний опыт преподавания общей и медицинской генетики на кафедре биологии Минского медицинского института. Привлечены новейшие достижения в этой области знаний. Значительно расширены сведения по таким вопросам, как уровни организации и упаковки генетического материала, геном человека, биология и генетика пола, методы изучения генетики человека, болезни обмена веществ и др. Книга содержит богатый иллюстративный материал.

Предназначена для студентов мединститутков. Может быть использована студентами биологических факультетов университетов, врачами, специалистами-генетиками.

УДК 575(075.8)  
ББК 28.7+52.5я73

ISBN 985-06-0345-3

© Р. Г. Заяц, И. В. Рачковская, 1998  
© Издательство «Вышэйшая школа», 1998

## ВВЕДЕНИЕ

**Генетика** занимает особое место среди фундаментальных биологических дисциплин. Она изучает универсальные для всех живых существ законы наследственности и изменчивости. Без знаний современной генетики невозможно понять сущность жизни и главные свойства живого (самообновление, самовоспроизведение и саморегуляцию) независимо от уровня его организации.

**Наследственность** — это свойство живых систем сохранять из поколения в поколение сходные признаки и обеспечивать специфический характер индивидуального развития в определенных условиях среды.

**Изменчивость** — это свойство живых систем приобретать новые признаки (строение и функции систем органов и особенности индивидуального развития), отличающие их от родительских форм.

**Наследственность и изменчивость** — два противоположных свойства живого, тесно связанных с эволюционным процессом. Наследственность консервативна и обеспечивает сохранение видовых признаков. Благодаря изменчивости особи способны к адаптации и выживанию в изменяющихся условиях окружающей среды. Появившиеся благодаря изменчивости новые признаки могут играть роль в эволюции только при сохранении их в последующих поколениях, т. е. при наследовании.

**Наследование** — это процесс передачи генетической информации через гаметы при половом размножении или через соматические клетки — при бесполом. Степень соотношения наследственности и изменчивости, или мера сходства родителей и детей, определяет понятие *наследуемости*. Чем больше доля наследственности, тем меньше проявление изменчивости, и наоборот.

Совокупность наследственных факторов (*генотип*) организм получает от родителей в момент оплодотворения.

Генетический аппарат зиготы содержит программу индивидуального развития. Генотип организма определяет диапазон его приспособительных возможностей и характер реагирования на любой внешний агент. Следовательно, совокупность всех признаков организма (морфологических, физиологических, биохимических, иммунологических и др.) зависит от закодированной в генотипе информации и от степени ее реализации. Нарушения генотипа или процесса реализации программы развития приводят к различного рода аномалиям. Это могут быть врожденные пороки развития разной степени тяжести, наследственные болезни или болезни с наследственной предрасположенностью. Факторы эволюции в течение длительного времени формировали все свойства организмов, в том числе и их ответные реакции на внедрение патогенных агентов. Так, устойчивость к инфекциям и инвазиям обусловлена иммунитетом, который в свою очередь определяется наследственными факторами.

Гены контролируют матричные реакции репликации ДНК и биосинтеза белков в клетке. Белки определяют все свойства клеток, в том числе и их способность взаимодействовать друг с другом, непосредственно или опосредованно через внутреннюю среду организма. Взаимодействие клеток организма в конечном итоге определяет его фенотип.

Таким образом, общее состояние организма, его морфофизиологические характеристики, здоровье и болезнь в каждый данный момент представляют собой результат взаимодействия генотипа с условиями окружающей среды.

Современная генетика — это комплексная наука, которая включает ряд отдельных дисциплин: общую генетику, генетику микроорганизмов, растений, животных и человека, молекулярную генетику, цитогенетику и др.

**Общая генетика** изучает организацию наследственного материала и общие закономерности наследственности и изменчивости, характерные для всех уровней организации живого.

**Генетика человека** изучает явления наследственности и изменчивости в популяциях человека, особенности насле-

дования признаков в норме и изменения их под действием условий окружающей среды. Задачей **медицинской (клинической) генетики** является разработка методов диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней человека. Решению этих фундаментальных проблем служат исследования отдельных специальных генетических дисциплин.

Наибольший прогресс можно отметить в **молекулярной генетике** человека: изучены структура нуклеиновых кислот, белков и ферментов у здоровых и больных людей, первичные дефекты многих генов и аномальные их продукты; успешно развиваются методы картирования хромосом человека, установления последовательностей нуклеотидов (секвенирование) нормальных и аномальных генов, решаются проблемы генной инженерии.

**Цитогенетика** изучает кариотип человека в условиях нормы и патологии. Применение методов дифференциальной окраски хромосом позволяет точно их идентифицировать и выявлять геномные и хромосомные мутации.

**Генетика соматических клеток**, используя гибридизацию клеток, заложила основу картирования хромосом человека. Методы *гибридизации нуклеиновых кислот* позволили картировать до 75% генома человека (1995). Работы в этом направлении успешно продолжаются.

**Иммуногенетика** исследует закономерности наследования антигенной специфичности и генетическую обусловленность иммунных реакций.

**Фармакогенетика** изучает генетические основы метаболизма лекарственных препаратов в организме человека и механизмы наследственно обусловленного индивидуального реагирования на введение лекарств.

Предметом **популяционной генетики** является изучение частот генов и генотипов в больших и малых популяциях людей и их изменения под воздействием мутаций, дрейфа генов, миграций, отбора. Популяционная генетика изучает также полиморфизм наследственных признаков у человека, обуславливающий широкую вариабельность клинической картины и исходов одного и того же заболевания у разных людей.

Бурное развитие медицинской генетики в последние десятилетия связано с развитием науки вообще, запросами клиники и с широким распространением сети медико-генетических консультаций.

Достижения генетики (в том числе генной инженерии и биотехнологии) используются в изучении проблем иммунитета и трансплантации органов и тканей, в онкологии, при гигиенической оценке окружающей среды, определении устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам, для получения гормонов, ферментов, лекарств, лечения наследственных болезней и др.

Знание генетики необходимо врачу любой специальности и биологам всех профилей для понимания сущности жизни, механизмов индивидуального развития и его нарушений, природы любого заболевания, рационального подхода к диагностике, лечению и профилактике болезней.

## Раздел I

### ОБЩАЯ ГЕНЕТИКА

#### Глава 1

##### ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИКИ

8

#### Глава 2

##### ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

12

#### Глава 3

##### ОРГАНИЗАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

33

#### Глава 4

##### ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ

66

#### Глава 5

##### ИЗМЕНЧИВОСТЬ

84

#### Глава 6

##### БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА ПОЛА

99

#### Глава 7

##### ОСНОВЫ ОНТОГЕНЕТИКИ

115

#### Глава 8

##### ГЕНЕТИКА ПОПУЛЯЦИЙ

136



## Глава 1

### ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИКИ

В истории развития генетики как науки выделяют три основных этапа.

**Первый этап** (1900—1930 гг.) — период классической генетики, развитие менделизма.

**Второй этап** (1930—1953 гг.) — разработка и пересмотр ряда положений классической генетики.

**Третий этап** (с 1953 г. по настоящее время) — проникновение генетики в смежные науки, появление новых ее разделов (цитогенетика, молекулярная генетика, медицинская генетика). Сформулирована «центральная догма молекулярной генетики», в связи с чем появилась возможность выяснения механизмов ряда наследственных болезней обмена веществ (альбинизм, гемофилия, фенилкетонурия и др.).

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.

Появление первых работ 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.

Датой рождения научной генетики считают 1900 г. Название науки «генетика» было предложено У. Бэтсоном (1906), а название единицы наследственности и изменчивости «ген» — В. Иогансеном (1909).

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, этиленмин). Опыты на дрожжах и растениях заложили основы учения об искусственном мутагенезе и нового раздела — радиационной генетики.

С. С. Четвериков с сотрудниками (1926—1929 гг.), объединив положения менделизма и эволюционной теории Ч. Дарвина и проведя многочисленные исследования частот генов в популяциях, заложили основу 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 синтетической теории эволюции. Мутации дают элементарный эволюционный материал, а далее вступают в действие элементарные эволюционные факторы: естественный отбор, дрейф генов, популяционные волны, изоляция.

Важным этапом в развитии молекулярной генетики явилось предположение Н. К. Кольцова (1928) о матричной теории ауторепродукции хромосом, о связи наследст-

венных единиц — генов с конкретным химическим веществом.

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), собран самый большой генофонд культурных растений мира (свыше 250 тыс. экземпляров), хранящихся в ВИРе (С.-Петербург).

Ф. Гриффитс (1928), О. Эйвери, С. Мак-Леод и М. Мак-Карти (1944) 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) по расшифровке структуры «нити жизни» — молекулы ДНК позволила раскрыть тайну генетического кода, механизмы биосинтеза полипептидов в клетке и передачи генетической информации.

Следующий важный исторический этап в развитии генетики — создание концепции («центральная догма молекулярной биологии») передачи генетической информации: ДНК → иРНК → белок (полипептид). Г. Тимин и Д. Балтимор (1970) 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 в СССР относится к 30-м годам. Оно связано главным образом с работами ленинградского невропатолога академика С. Н. Давиденкова и сотрудников первого в мире Медико-генетического института, созданного в Москве проф. 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 болезнью и др.). К сожалению, государственная политика тех времен и в особенности «лысенковское учение» на многие годы затормозили прогрессивное развитие в СССР медицинской генетики. И лишь в пятидесятые 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 в нашей стране получила стимул для дальнейшего развития.

Широкому внедрению методов медицинской генетики в практику здравоохранения способствовал созданный в Москве (1969) по инициативе акад. Н. П. Бочкова Институт медицинской генетики АМН СССР.

Начало развития медицинской генетики в Беларуси связано с именем чл.-корр. АМН СССР проф. Ю. В. Гулькевича. Под его руководством были выполнены первые работы по изучению этиологии врожденных пороков развития и вкладу в их происхождение 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 частности создание медико-генетической службы республики происходило под руководством и при непосредственном участии чл.-корр. АМН СССР и НАН Республики Беларусь проф. 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 (1969) и областных городов, организованных в течение 1970—1979 гг. На базе лаборатории создан Минский филиал Института медицинской генетики АМН СССР (1983), который в 1989 г. был реорганизован в НИИ наследственных и врожденных заболеваний МЗ Беларуси.

Крупнейшими специалистами в области наследственных и врожденных заболеваний нашей республики являются Е. Г. Ильина, И. А. Кириллова, Г. И. Кравцова, В. П. Кулаженко, М. К. Недзведь, Т. Т. Сорокина, И. Н. Усов, Г. Л. Цукерман, Е. Д. Черстой.

При Национальной Академии наук многие годы функционирует Институт генетики и цитологии, сотрудники которого разрабатывают вопросы общей генетики, генетики и селекции растений. Весомый вклад в это направление внесли работы академиков В. Н. Купревича, Н. В. Турбина, П. Ф. Рокитского, Л. В. Хотылевой.

## Глава 2

### ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

**Клетка** представляет собой основную структурно-функциональную и генетическую единицу живого. Через нее идут потоки вещества, энергии и информации. В ядре и цитоплазме клетки сосредоточена вся генетическая информация организма.

#### НЕКЛЕТОЧНЫЕ ФОРМЫ ЖИЗНИ

Большинство живых существ на Земле состоит из клеток (одной или множества). Однако имеются и *неклеточные формы жизни* — вирусы и бактериофаги.

**Вирусы** состоят из белковой капсулы (капсида) и заключенной в ней нуклеиновой кислоты (рис. 1). Размеры их колеблются от 20 до 300 нм. Генетический материал вируса представлен одной молекулой нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), не связанной с белками. Молекулярная масса ДНК (РНК) вирусов варьирует от  $3 \cdot 10^6$  до  $5 \cdot 10^6$ . Нуклеиновая кислота вирусов может быть одно- или двухцепочечной (кольцевой или линейной формы). После попадания в клетку хозяина нуклеиновая кислота вируса, используя ферментные системы самой клетки, начинает реплицироваться, синтезировать специфические белки и образует новые вирусные частицы.

Некоторые латентные вирусы могут встраивать свою нуклеиновую кислоту в ДНК клеток, где она сохраняется длительное время. Все вирусы являются паразитами и вызывают заболевания у растений, животных и человека (грипп, оспа, гепатит и др.).

**Бактериофаги** — это вирусы, паразитирующие на бактериях.

#### КЛЕТОЧНЫЕ ФОРМЫ ЖИЗНИ

С возникновением клетки живые системы приобретают способность к самостоятельному обмену веществ и размножению. Усложнение их организации сопровождается появлением сначала клеточной, а затем и ядерной мембраны и увеличением молекулярной массы ДНК. Клетки подразделяются на прокариотические и эукариотические. Отличия между ними представлены в таблице 1.

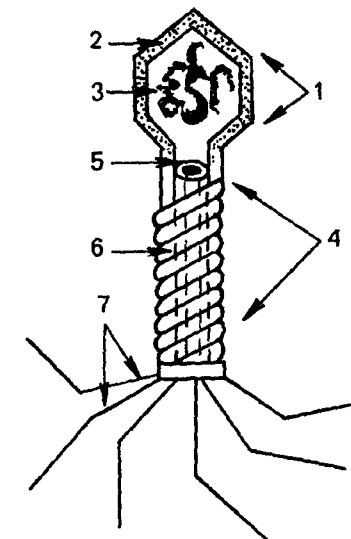


Рис. 1. Схема строения бактериофага:

1 — головка, 2 — белок (капсид), 3 — ДНК, 4 — хвост, 5 — полая сердцевина, 6 — чехол (спиральный белок), 7 — хвостовые нити

Таблица 1. Отличительные и сходные признаки про- и эукариотических клеток

Признак	Прокариоты	Эукариоты
Цитоплазматическая мембрана	Есть	Есть
Клеточная стенка	Есть	У животных нет, у растений есть
Ядро	Нет	Есть
Хромосомы	Нуклеоид (кольцевая молекула ДНК)	Есть (ДНК+белок)
Митохондрии	Нет	Есть
Комплекс Гольджи	Нет	Есть
Эндоплазматическая сеть	Нет	Есть
Лизосомы	Нет	Есть
Рибосомы	Есть	Есть
Мезосомы	Есть	Нет
Способ размножения	Прямое деление	Митоз

**Прокариоты** являются одноклеточными доядерными организмами. К ним относятся бактерии и синезеленые водоросли. Бактерии имеют разнообразную форму, размеры их тела колеблются от 1 до 5 мкм. Клеточная стенка бактерий состоит из элементарных мембран, поверх которых располагаются преимущественно полисахариды. В цитоплазме прокариот имеются рибосомы, сходные по строению и функциям с рибосомами эукариот, но меньших размеров. Мембрана клетки образует мезосомы (впячивания), выполняющие функции мембранных органоидов (рис. 2).

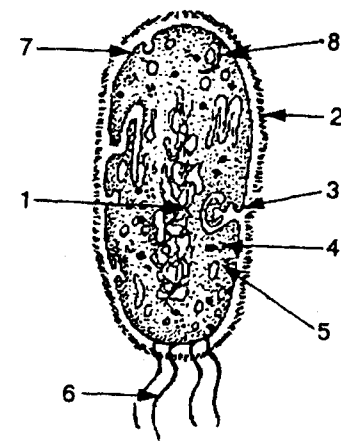


Рис. 2. Схема строения бактериальной клетки:

1 — нуклеоид, 2 — клеточная стенка, 3 — мезосома, 4 — рибосома, 5 — вакуоль, 6 — жгутик, 7 — мембрана, 8 — плазмида

Наследственный аппарат прокариотических клеток представлен одной молекулой ДНК, связанной с небольшим количеством белков и имеющей кольцевую форму (нуклеоид). ДНК прокариот часто называют хромосомой, хотя структурно она существенно отличается от хромосом эукариот. Прокариоты содержат только одну хромосому и являются гаплоидами. Молекулярная масса ДНК прокариот составляет  $2,5 \cdot 10^9 \pm 0,5 \cdot 10^9$ , что соответствует примерно 2000 структурных генов. В цитоплазме бактерий могут содержаться мелкие молекулы ДНК (плазмиды).

**Эукариотические клетки** имеют оболочку, цитоплазму с органоидами и обособленное ядро.

#### СТРУКТУРА КЛЕТОЧНОГО ЯДРА

Генетическая информация, которую передает одно поколение клеток или организмов другому, заключена преимущественно в ядре клеток. Ядро является обязательным структурным компонентом каждой эукариотической клетки.

**Оболочка** интерфазного ядра состоит из двух элементарных мембран (наружной и внутренней), пространство между которыми называется *перинуклеарным*. Мембраны ядра имеют *поры*. Через них идет обмен веществ между ядром и цитоплазмой, регуляция которого и является основной функцией ядерной оболочки. Наружная ядерная мембрана может переходить в стенки каналов эндоплазматической сети. На наружной ядерной мембране располагаются рибосомы (рис. 3).

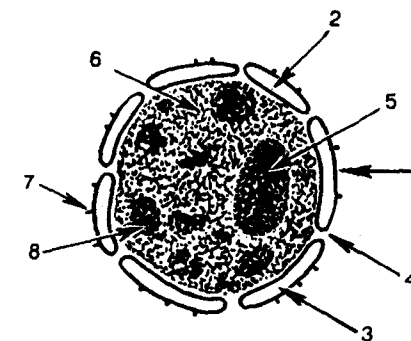


Рис. 3. Схема строения интерфазного ядра:

1 — наружная мембрана, 2 — внутренняя мембрана, 3 — перинуклеарное пространство, 4 — пора, 5 — ядрышко, 6 — каримоллифа, 7 — рибосома, 8 — глыбка хроматина

**Кариолимфа** (ядерный сок) — однородная масса, заполняющая пространство между структурами ядра (хроматином и ядрышками). Она содержит белки, нуклеотиды, АТФ и различные виды РНК. Кариолимфа осуществляет взаимосвязь ядерных структур и цитоплазмы клетки.

**Хроматин** — представляет собой *дезоксирибонуклеопро-теид* (ДНП)—комплекс ДНК и гистоновых белков в соотношении 1:1,3. В световом микроскопе выявляется в виде тонких нитей, глыбок, гранул. В процессе митоза, спирализуясь, хроматин образует хорошо видимые интенсивно окрашивающиеся структуры — хромосомы.

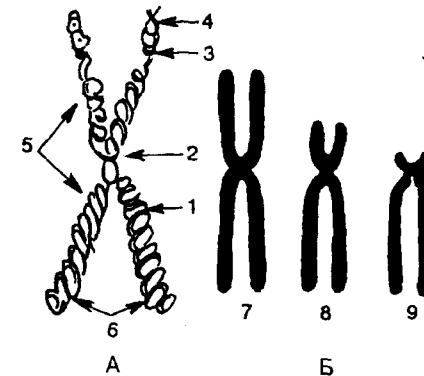
**Ядрышки** — образования шаровидной формы (одно или несколько), состоящие из белков, РНК (в соотношении примерно 1:1), липидов, ферментов. Они не имеют мембраны. Ядрышки фрагментируются в начале деления клетки и восстанавливаются после его окончания. Образование ядрышек связано со вторичными перетяжками спутничных хромосом (*ядрышковые организаторы*). В области вторичных перетяжек локализованы гены, кодирующие синтез рибосомальной РНК (рРНК), а в самих ядрышках происходит формирование субъединиц рибосом, которые затем выходят в цитоплазму через поры в ядерной оболочке.

**Основные функции ядра:** хранение и передача генетической информации; регуляция всех процессов жизнедеятельности клетки.

#### ХАРАКТЕРИСТИКА, СТРОЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОМОСОМ

**Метафазная хромосома** состоит из двух продольных нитей ДНП—*хроматид*, соединенных друг с другом в области первичной перетяжки (*центромера*). Центромера делит тело хромосомы на два плеча. В зависимости от расположения центромеры различают следующие типы хромосом: *acrocentric* — центромера значительно смещена к одному концу хромосомы, в результате чего одно плечо очень короткое; *submetacentric* — цен-

Рис. 4. Схема строения метафазной хромосомы (А) и типы хромосом (Б): 1 — плечо, 2 — центромера, 3 — вторичная перетяжка, 4 — спутник, 5 — хроматиды, 6 — теломеры; Б: 7 — метацентрическая, 8 — субметацентрическая, 9 — акроцентрическая



тромера умеренно смещена от середины хромосомы, и плечи имеют разную длину; *metacentric* — центромера расположена посередине, и плечи примерно одинаковой длины (рис. 4). Участок каждого плеча вблизи центромеры называется *proximal*, удаленный от нее — *distal*. 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).

#### Правила хромосом

**Правило постоянства числа хромосом:** соматические клетки организма каждого вида имеют строго определенное количество 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 синтезиру-

ется на основе информации старой молекулы ДНК (реакция матричного синтеза — каждая хромосома от хромосомы).

#### Классификация хромосом человека

Совокупность хромосом соматической клетки, характеризующая организм данного вида, называется **кариотипом** (рис. 5). Хромосомы подразделяют на **аутосомы** (одинаковые у обоих полов) и **гетерохромосомы**, или половые хромосомы (разный набор у мужских и женских особей). Например, кариотип человека содержит 22 пары аутосом и две половые хромосомы: XX у женщины и XY у мужчины (46,XX и 46,XY соответственно). Соматические клетки организмов содержат **диплоидный** (двойной) набор хромосом, а гаметы — **гаплоидный** (одинарный).

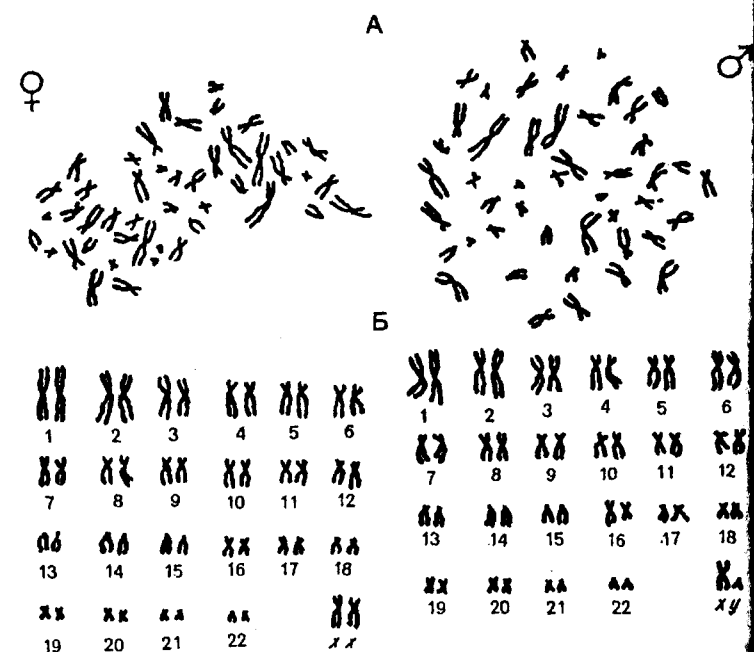


Рис. 5. Кариотип (А) и идиограмма (Б) хромосом человека (объяснение в тексте)

**Идиограмма** — это систематизированный кариотип, в котором хромосомы располагаются по мере убывания их величины. Точно расположить хромосомы по величине удается далеко не всегда, так как некоторые пары хромосом имеют близкие размеры. Поэтому в 1960 г. была предложена классификация хромосом (**денверская классификация**), которая помимо размеров учитывает форму хромосом, положение центромеры и наличие вторичных перетяжек и спутников (рис. 6). 23 пары хромосом человека по этой классификации разбили на 7 групп (от А до G). Важным признаком, облегчающим классификацию, является **центромерный индекс** (ЦИ), который отражает отношение (в %) длины короткого плеча к длине всей хромосомы.

Группа А (хромосомы 1—3). Это большие метацентрические и субметацентрические хромосомы, их центромерный индекс от 38 до 49. Первая пара хромосом — самая большая метацентрическая (ЦИ — 48—49), в прокси-

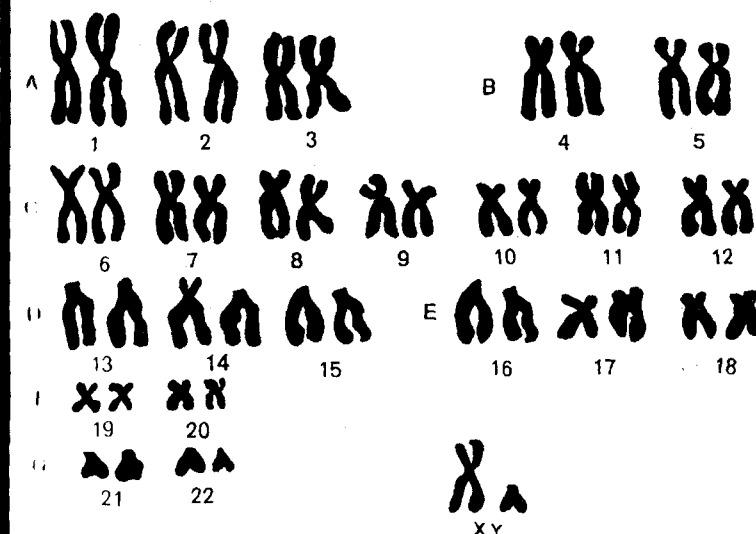


Рис. 6. Денверская классификация хромосом человека (объяснение в тексте)

мальной части длинного плеча вблизи центромеры может быть вторичная перетяжка. Вторая пара хромосом — самая большая субметацентрическая (ЦИ — 38—40). Третья пара хромосом на 20% короче первой, субметацентрическая (ЦИ — 45—46), легко идентифицируется.

Группа В (хромосомы 4 и 5). Это большие субметацентрические хромосомы, их центромерный индекс 24—30. Они не различаются между собой при обычном окрашивании. Распределение R- и G-сегментов (см. ниже) у них различное.

Группа С (хромосомы 6—12). Хромосомы среднего размера, субметацентрические, их центромерный индекс 27—35. В 9-й хромосоме часто обнаруживается вторичная перетяжка. К этой группе относят и X-хромосому. Все хромосомы этой группы можно идентифицировать с помощью Q- и G-окрашивания.

Группа D (хромосомы 13—15). Хромосомы акроцентрические, сильно отличаются от всех других хромосом человека, их центромерный индекс около 15. Все три пары имеют спутники. Длинные плечи этих хромосом различаются по Q- и G-сегментам.

Группа Е (хромосомы 16—18). Хромосомы относительно короткие, метацентрические или субметацентрические, их центромерный индекс от 26 до 40 (хромосома 16 имеет ЦИ около 40, хромосома 17 — 34, хромосома 18 — 26). В длинном плече 16-й хромосомы в 10% случаев выявляется вторичная перетяжка.

Группа F (хромосомы 19 и 20). Хромосомы короткие, субметацентрические, их центромерный индекс 36—46. При обычном окрашивании они выглядят одинаковыми, но при дифференциальной окраске хорошо различимы.

Группа G (хромосомы 21 и 22). Хромосомы маленькие, акроцентрические, их центромерный индекс 13—33. К этой группе относят и Y-хромосому. Они легко различимы при дифференциальном окрашивании.

В основе *Парижской классификации хромосом человека* (1971 г.) лежат методы специальной дифференциальной их окраски, при которой в каждой хромосоме выявляется

характерный только для нее порядок чередования поперечных светлых и темных сегментов (рис. 7). Различные типы сегментов обозначают соответственно методам, с помощью которых они выявляются наиболее четко. Например, Q-сегменты — это участки хромосом, флюоресцирующие после окрашивания акрихин-ипритом; G-сегменты выявляются при окрашивании красителем Гимза (Q- и G-сегменты идентичны); R-сегменты окрашиваются после контролируемой тепловой денатурации и т. д. Данные методы позволяют четко дифференцировать хромосомы человека внутри групп.

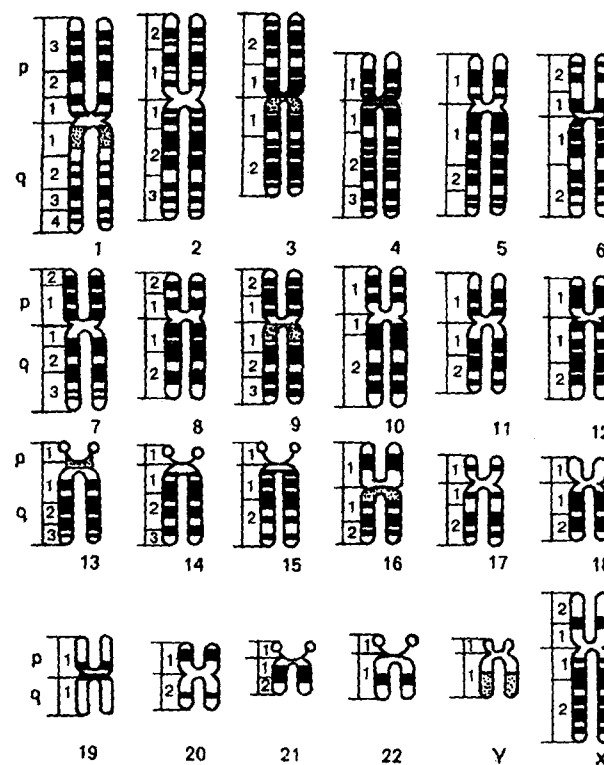


Рис. 7. Парижская классификация хромосом человека (объяснение в тексте)

Короткое плечо хромосом обозначают латинской буквой *p*, длинное — *q*. Каждое плечо хромосомы разделяют на районы, нумеруемые от центромеры к теломеру. В некоторых коротких плечах выделяют один такой район, а в других (длинных) — до четырех. Полосы внутри районов нумеруются по порядку от центромеры. Если локализация гена точно известна, для ее обозначения используют индекс полосы. Например, локализация гена, кодирующего эстеразу D, обозначается 13p14, т. е. четвертая полоса первого района короткого плеча тринадцатой хромосомы. Локализация генов не всегда известна с точностью до полосы. Так, местоположение гена ретинобластомы обозначают 13q, что означает локализацию его в длинном плече тринадцатой хромосомы.

Основная функция хромосом состоит в хранении, воспроизведении и передаче генетической информации при размножении клеток и организмов.

#### ФОРМЫ РАЗМНОЖЕНИЯ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

**Размножение** — универсальное свойство живого, заключающееся в воспроизведении себе подобного. В основе размножения лежит передача генетической информации от одного поколения клеток или организмов к другому. Различают несколько способов деления клеток (рис. 8).

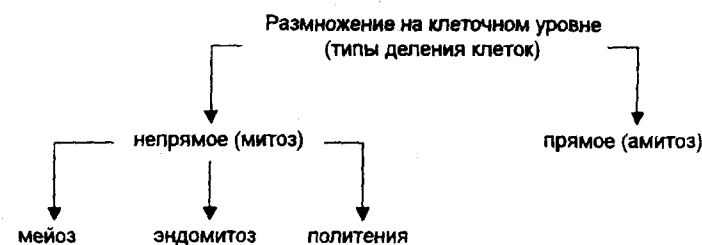


Рис. 8. Схема способов размножения клеток

#### КЛЕТОЧНЫЙ И МИТОТИЧЕСКИЙ ЦИКЛЫ

**Клеточный 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. 9).

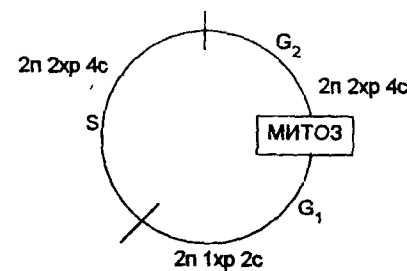


Рис. 9. Схема митотического цикла (объяснение в тексте)

Интерфаза подразделяется на три периода: пресинтетический (постмитотический) —  $G_1$ , синтетический —  $S$  и постсинтетический (премитотический) —  $G_2$ .

Содержание генетической информации в клетке обозначают следующим образом:  $n$  — набор хромосом,  $xr$  — число хроматид в одной хромосоме и  $c$  — количество ДНК.

Образовавшаяся после митоза клетка содержит диплоидный набор хромосом и соответственно удвоенное количество ДНК, каждая хромосома имеет одну хроматиду ( $2n1xr2c$ ). 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  $2n2xr4c$ . Одновременно клетка продолжает выполнять свои функции. Длительность этого периода 6—8 часов.

В *постсинтетический период* ( $G_2$ ) клетка готовится к митозу: накапливается энергия, постепенно затухают все



синтетические процессы, необходимые для репродукции органоидов, меняются вязкость цитоплазмы и ядерно-плазменное соотношение, прекращается выполнение клеткой основных функций. Содержание генетической информации не изменяется ( $2n2xr4c$ ). Клетка вступает в митоз.

### Митоз

**Митоз** — это основной способ деления соматических клеток. Главными причинами начала митоза являются: изменение ядерно-плазменного соотношения (в разных клетках оно достигает от 1/69 до 1/89); появление «митогенетических лучей» — делящиеся клетки «заставляют» расположенные рядом клетки вступать в митоз; наличие «раневых гормонов»: поврежденные клетки выделяют особые вещества, вызывающие митоз неповрежденных.

Непрерывный процесс митоза подразделяют на 4 стадии: профазу, метафазу, анафазу и телофазу, которым предшествует интерфаза (рис. 10).

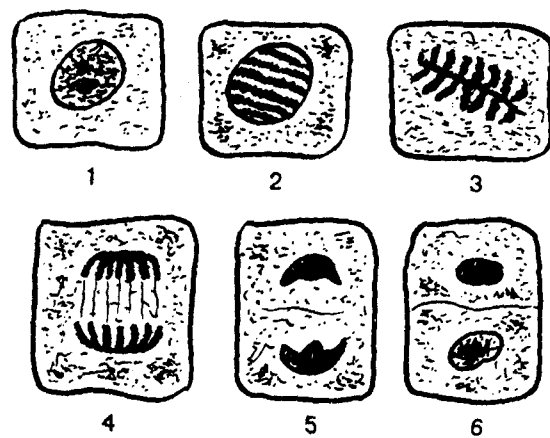


Рис. 10. Схема митоза в клетках корешка лука:

1 — интерфаза, 2 — профазу, 3 — метафазу,  
4 — анафазу, 5 — телофазу, 6 — дочерние  
клетки

В стадии профазы происходит увеличение объема ядра, начинается спирализация хроматиновых нитей, расхождение центриолей к полюсам клетки и формирование *веретена деления*. К концу профазы фрагментируются ядрышки и ядерная оболочка, хромосомы «выходят» в цитоплазму. К центромерам хромосом прикрепляются нити веретена деления, и хромосомы устремляются к центру клетки. Содержание генетической информации при этом не изменяется ( $2n2xr4c$ ).

Метафаза — самая короткая фаза, когда хромосомы располагаются на экваторе клетки. В этой стадии достигается наибольшая спирализация хромосом, когда их удобнее всего изучать. Содержание генетической информации остается прежним.

В стадии анафазы происходит разделение хроматид в области центромер. Нити веретена деления сокращаются и хроматиды (дочерние хромосомы) расходятся к полюсам клетки. Содержание генетической информации становится  $2n1xr2c$  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  $2c$  ДНК.

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

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.

Митоз — не единственный способ деления клеток. Эукариотические клетки могут размножаться и амитозом.

**Амитоз** — прямое деление клеток и ядер, накопившихся 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. В последнее время установлено, что и при амитозе происходит равномерное распределение генетического материала между дочерними клетками.

### 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. 11).

Наиболее сложной является профазу мейоза I. Ее подразделяют на 5 стадий: лептотена, зиготена, пахитена, диплотена и диакинез.

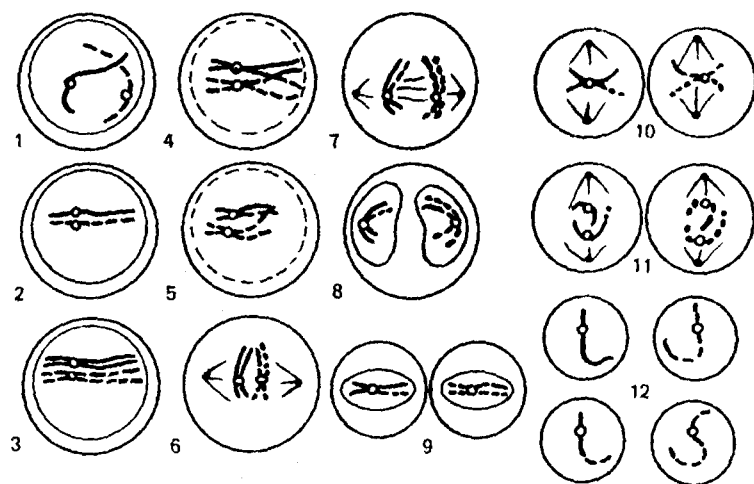


Рис. 11. Схема мейоза (показана одна пара гомологичных хромосом): мейоз I: профазу: 1 — лептотена, 2 — зиготена, 3 — пахитена, 4 — диплотена, 5 — диакинез, 6 — метафаза, 7 — анафаза, 8 — телофаза, 9 — интеркинез; мейоз II: 10 — метафаза, 11 — анафаза, 12 — дочерние клетки

Хроматиновые нити спирализуются, вследствие чего они утолщаются и укорачиваются и на стадии *лептотены* становятся различимы в микроскопе. Нитевидные гомологичные хромосомы начинают движение друг к другу центромерными участками. Содержание генетической информации составляет:  $2n2x4c$ .

На стадии *зиготены* начинается *конъюгация* — попарное соединение гомологичных хромосом. Гомологичные хромосомы соединяются сначала в области центромер, а затем по всей длине. Содержание генетической информации не изменяется:  $2n2x4c$ .

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 —  $1n$ . В этот период конъюгирующие хромосомы могут обмениваться участками хроматид — происходит кроссинговер (рис. 12). Содержание генетического материала не изменяется, однако его можно записать по-другому —  $1nbiv4x4c$  ( $1n$  бивалентов, каждый бивалент состоит из 4 хроматид и 4 наборов ДНК).

На стадии *диплотены* между конъюгирующими гомологичными хромосомами в области центромер возникают 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 генетической информации остается прежним ( $1nbiv4x4c$ ).

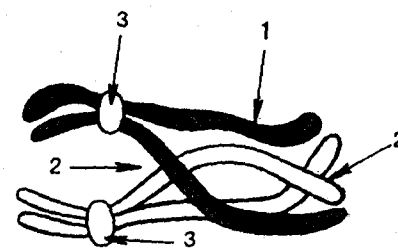


Рис. 12. Схема бивалента на стадии диплотены:

1 — хроматида, 2 — хиазмы, 3 — центромеры

На стадии *диакинеза* завершается спирализация и укорочение хромосом. Биваленты, соединенные только своими концами, обособляются и располагаются по периферии ядра. В конце профазы фрагментируются ядрышко и ядерная оболочка. Проконъюгировавшие хромосомы выходят в цитоплазму и движутся к экватору клетки. К центромерам хромосом прикрепляются нити ахроматинового веретена. Содержание генетической информации —  $1nбив4хр4с$ .

В период метафазы в экваториальной плоскости клетки отчетливо видны биваленты, прикрепленные центромерами к нитям веретена деления. Содержание генетической информации остается прежним.

В анафазе мейоза-I гомологичные хромосомы, состоящие из двух хроматид, отходят к противоположным полюсам клетки. Расхождение хромосом носит случайный характер. Содержание генетической информации становится  $1n2хр2с$  у каждого полюса клетки, а в целом в клетке —  $2(1n2хр2с)$ .

Телофаза мейоза-I не отличается от таковой митоза.

В результате мейоза-I образуются две дочерние клетки, содержащие гаплоидный набор хромосом, но каждая хромосома имеет две хроматиды ( $1n2хр2с$ ). Следовательно, 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 протекает по типу обычного митоза. Профаза мейоза-II непродолжительная, так как хромосомы после телофазы мейоза I остаются спирализованными. Изменений генетического материала не происходит ( $1n2хр2с$ ). В метафазе мейоза-II хромосомы располагаются в экваториальной плоскости клетки. Содержание генетического материала  $1n2хр2с$ . В анафазу мейоза-II к полюсам отходят хроматиды (дочерние хромосомы) и содержание генетического материала становится  $1n1хр1с$  у каждого полюса клетки. В телофазе мейоза-II после

цитокинеза образуются клетки с гаплоидным набором хромосом, содержащих одну хроматиду ( $1n1хр1с$ ).

Таким образом, в результате двух последовательных делений мейоза из одной диплоидной клетки образуются 4 гаплоидные.

**Значение мейоза:** 1) поддержание постоянства числа хромосом; 2) рекомбинация генетического материала, обусловленная кроссинговером и случайным расхождением к полюсам деления гомологичных хромосом и хроматид.

### Гаметогенез

**Гаметогенез** — это процесс образования гамет, мужских и женских половых клеток.

**Яйцеклетки** образуются в женских гонадах (яичниках) и имеют относительно крупные размеры (от 60 мкм до нескольких сантиметров в диаметре), шарообразную или слегка вытянутую форму, они неподвижны. Состав и структура цитоплазмы яйцеклеток являются видоспецифичными. Они содержат полный набор органоидов, индукторов и запас питательных веществ (желток). Яйцеклетки покрыты оболочкой, а у млекопитающих — и клетками фолликулярного эпителия (рис. 13).

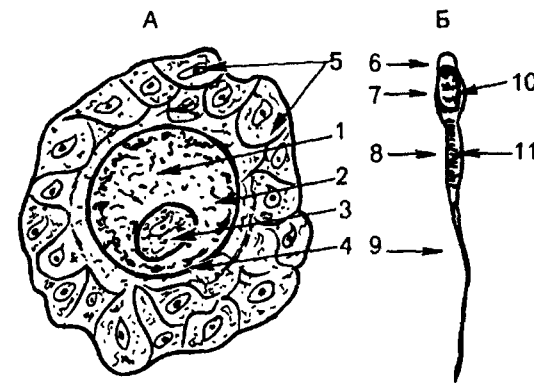


Рис. 13. Схема строения яйцеклетки (А) и сперматозоида (Б):

1 — цитоплазма, 2 — кортикальный слой цитоплазмы, 3 — ядро, 4 — мембрана, 5 — фолликулярные клетки; Б: 6 — акросома, 7 — головка, 8 — шейка, 9 — хвост, 10 — ядро, 11 — митохондрии

Сперматозоиды образуются в мужских гонадах (семенниках), имеют малые размеры (40—500 мкм длиной) и в типичном случае состоят из головки, шейки и хвоста. Они подвижны. На переднем конце головки расположена акросома (видоизмененный комплекс Гольджи), способствующая проникновению сперматозоида в яйцеклетку. Ядро занимает всю головку и окружено тонким слоем цитоплазмы. В шейке находятся центриоль и спиральная нить митохондрий, которые поставляют энергию для движения хвоста.

Сперматогенез (образование сперматозоидов) протекает в семенных канальцах и несколько отличается от овогенеза (образования яйцеклеток). 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 первого деления образуются два *сперматоцита II порядка*, а в результате второго — 4 *сперматиды*. Сперматиды переходят в зону формирования, где из них образуются *сперматозоиды* (рис. 14).

Овогенез протекает в яичниках. Первичные клетки — диплоидные *овогонии* проходят период размножения и роста до рождения организма. 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 — *овотида*, превращающиеся в яйцеклетки. При делении овоцита I порядка образуется один овоцит II порядка, содержащий основное количест-

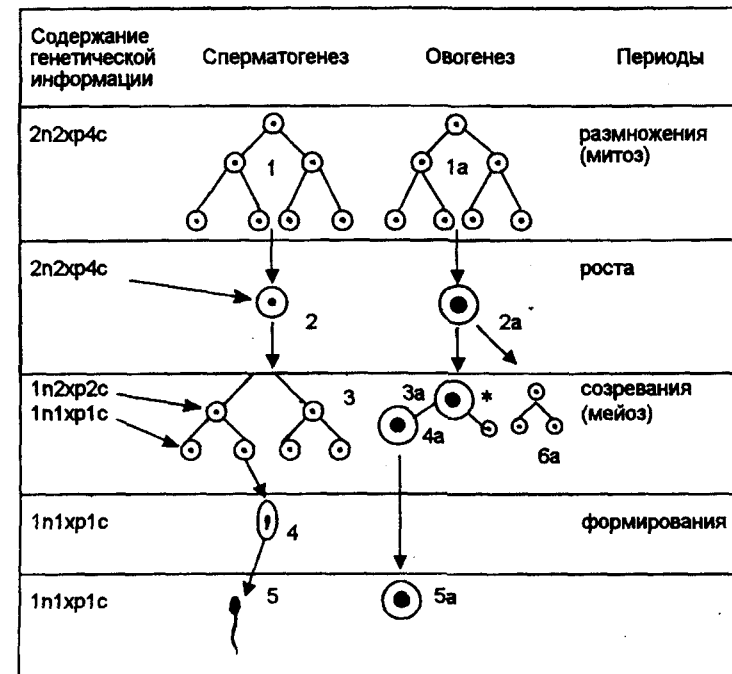


Рис. 14. Схема гаметогенеза:

1 — сперматогонии, 2 — сперматоцит первого порядка, 3 — сперматоцит второго порядка, 4 — сперматиды, 5 — сперматозоид; 1a — овогонии, 2a — овоцит первого порядка, 3a — овоцит второго порядка, 4a — овотида, 5a — яйцеклетка, 6a — редукционные тельца

\* Оплодотворение происходит, как правило, после первого деления мейоза.

во цитоплазмы и одно маленькое *редукционное тельце*, которое в дальнейшем может разделиться еще раз. При делении овоцита II порядка также образуется редукционное тельце и одна овотида (яйцеклетка).

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

### ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Особенности репродукции человека обусловлены его спецификой как биологического и социального существа.

Способность к репродукции становится возможной с наступлением половой зрелости, признаками которой являются первые менструации у девочек (с 14—16 лет) и поллюции у мальчиков (с 16—18 лет). Репродуктивная способность у женщин сохраняется до 40—45 лет, у мужчин — до старости.

Продукция гамет у человека в отличие от большинства животных не связана с сезонами года. С момента полового созревания яичник женщины периодически (один раз в лунный месяц) выделяет обычно одну яйцеклетку, созревающую из овоцитов, заложенных на ранних стадиях эмбриогенеза. За весь репродуктивный период у женщины образуется около 400 яйцеклеток. Чем старше женщина, тем больший отрезок времени разделяет мейоз-1 и мейоз-2 и тем выше вероятность нарушения нормального формирования яйцеклетки. Поэтому у пожилых женщин выше вероятность рождения детей с генетическими дефектами, особенно связанными с нерасхождением хромосом. Зрелый семенник человека непрерывно в течение всей жизни вырабатывает огромное количество сперматозоидов. Постоянное образование сперматозоидов практически не изменяет межмейотический отрезок времени, однако способствует накоплению генных мутаций, в результате чего возраст отцов не влияет на частоту рождения детей с хромосомными болезнями, но способствует увеличению у потомства наследственной патологии, обусловленной генными мутациями.

Как существо социальное человек может сознательно регулировать свою сексуальную жизнь и деторождение. Репродукция человека зависит также от ряда социально-экономических факторов.

### Глава 3

### ОРГАНИЗАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

**Ген** — это единица наследственности и изменчивости. По современным представлениям, ген — это участок молекулы ДНК, несущий информацию о синтезе определенного полипептида или нуклеиновой кислоты. Набор генов организма, которые он получает от своих родителей, называется *генотипом*, а содержание генов в гаплоидном наборе хромосом — *геномом*.

Совокупность всех внешних и внутренних признаков организма, развивающихся на базе генотипа под воздействием факторов среды, называется *фенотипом*, а отдельный признак — *феном*.

### ЭВОЛЮЦИЯ ПОНЯТИЯ «ГЕН»

Отдельные сведения по наследованию признаков были известны с античных времен, однако закономерности их передачи впервые изложил Г. Мендель в 1865 г. в работе «Опыты над растительными гибридами». Современники не придали значения его открытию. Понятия «ген» в то время еще не было, и Г. Мендель говорил о «наследственных задатках», содержащихся в половых клетках, природа которых была неизвестна.

В 1900 г. независимо друг от друга Г. де Фриз (Голландия), Э. Чермак (Австрия) и К. Корренс (Германия) заново открыли законы Менделя. Этот год и считается годом рождения генетики как науки. В 1902 г. Т. Бовери, Э. Вильсон и Д. Сеттон высказали предположение о связи наследственных факторов с хромосомами. В 1906 г. У. Бэтсон ввел термин «генетика», а в 1909 г. В. Иогансен — термин «ген». В 1911 г. Т. Морган и сотрудники сформулировали основные положения хромосомной теории наследственности. Они показали, что гены расположены в определенных локусах хромосом в линейном порядке,

поэтому геном стали считать участок хромосомы, ответственный за проявление определенного признака.

В начале XX в. господствовало представление о стабильности и неизменяемости генов (А. Вейсман, У. Бэтсон), а если изменения и происходили (Г. де Фриз), то самопроизвольно, независимо от влияния среды. Это ошибочное мнение было опровергнуто получением индуцированных мутаций Г. А. Надсоном и Г. С. Филипповым (1925) на грибах, Г. Меллером (1927) на дрозофиле и И. Л. Стадлером (1928) на кукурузе.

В это же время существовало представление о неделимости гена. Однако в конце 50-х годов С. Бензер показал, что ген является дискретной единицей. При выполнении основной функции — программирования синтеза белка — ген выступает как целостная единица, изменение которой вызывает перестройку структуры белковой молекулы. Эту единицу Бензер назвал *цистроном*. По величине цистрон примерно равен гену. Дискретность гена заключается в наличии у него субъединиц. Элементарная единица изменчивости гена, единица мутации, названа *мутоном*, а единица рекомбинации (обмен участками гомологичных хромосом в профазе мейоза I) — *реконом*. Минимальные размеры мутона и рекона равны одной паре нуклеотидов. В настоящее время функциональной единицей гена считают кодон, а структурной — пару нуклеотидов.

В 20-е годы было установлено, что хромосомы состоят из белка и нуклеиновых кислот. В 1928 г. Н. К. Кольцов предположил, что функции генов выполняют белковые молекулы. Однако в дальнейшем было доказано, что носителем генетической информации является молекула ДНК.

#### ДОКАЗАТЕЛЬСТВА РОЛИ ДНК В ПЕРЕДАЧЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Одним из доказательств роли ДНК в передаче наследственной информации были опыты по трансформации бактерий. Ф. Гриффитс (1928) работал с двумя штаммами пневмококков: S-штаммом (капсульный, вирулентный,

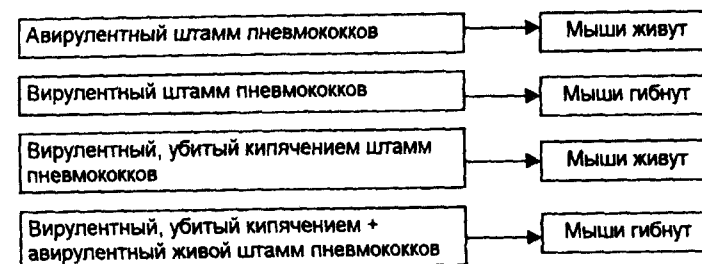


Рис. 15. Схема опытов Ф. Гриффитса по трансформации у бактерий (объяснение в тексте)

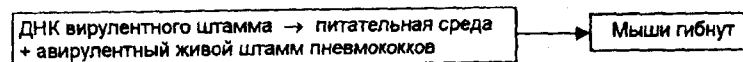


Рис. 16. Схема опытов О. Эйвери и соавт. по трансформации у бактерий (объяснение в тексте)

способный вызывать заболевание и смерть мышей) и R-штаммом (бескапсульный, авирулентный, не способный вызывать заболевание у мышей). Введение убитого кипячением вирулентного S-штамма не вызывало гибели мышей. При смешивании в культуре живого неvirulentного R-штамма и убитого кипячением вирулентного S-штамма и введении смеси подопытным животным наблюдалась их гибель (рис. 15). При кипячении нуклеиновые кислоты в отличие от белковых молекул не разрушаются, поэтому можно было предположить, что новое свойство (вирулентность) передано молекулами ДНК. В 1944 г. О. Эйвери, К. Мак-Леод и М. Мак-Карти подтвердили это предположение. Они брали очищенную от вирулентного S-штамма пневмококков ДНК и добавляли ее в питательную среду, на которой выращивали авирулентный R-штамм. Через несколько дней его вводили мышам и они погибали, т. е. авирулентный штамм стал вирулентным (рис. 16).

Таким образом, *трансформация* — это способность одного штамма бактерий встраивать в свою ДНК участки молекулы ДНК другого штамма и приобретать при этом свойства последнего.

Второе доказательство роли ДНК в передаче наследственной информации получили Н. Циндер и Дж. Ледерберг. В 1952 г. они описали явление трансдукции. U-образную трубку заполняли жидкой питательной средой и посередине ставили бактериальный фильтр. В левое колено помещали триптофансинтезирующий штамм (22А) бактерий мышинного тифа, а в правое — триптофансинтезирующий штамм бактерий дикого типа (2А). В правое колено добавляли бактериофаг (вирус, паразитирующий на бактериях). Через некоторое время в левом колене появлялись триптофансинтезирующие бактерии. Непосредственного контакта между бактериями не было. Роль «переносчика» этого свойства выполнили бактериофаги. Размножаясь в бактериях штамма 2А, они встраивали в свою ДНК частицы ДНК клеток хозяина. Проходя бактериальный фильтр и внедряясь в бактерии штамма 22А, они передавали им участок ДНК, ответственный за синтез триптофана. Бактерии приобретали свойство штамма 2А (рис. 17).

*Трансдукция* — это способность бактериофагов переносить фрагменты ДНК от одного штамма бактерий к другому и передавать соответствующие свойства.

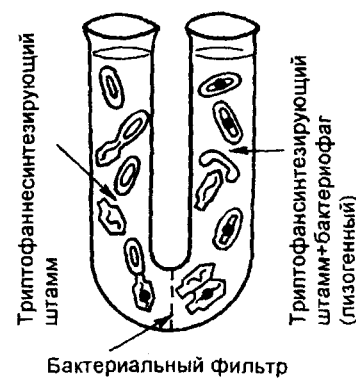


Рис. 17. Схема опытов по трансдукции (объяснение в тексте)

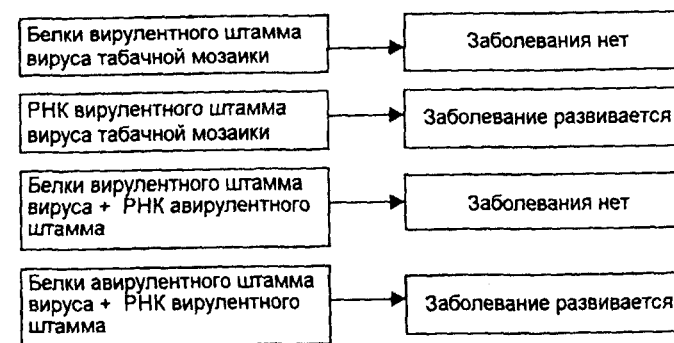


Рис. 18. Схема опытов Х. Френкель-Конрата (объяснение в тексте)

вание не развивалось, а при введении РНК на листьях появлялась мозаика. В пробирке получили гибридные частицы ВТМ. Если гибрид имел РНК от вирулентного штамма, а белок — от авирулентного, то он обладал резко выраженной вирулентностью. Если же соединяли белок вирулентного штамма с РНК авирулентного, гибрид не вызывал заболевания растений (рис. 18).

Так с открытием явлений трансформации, трансдукции и опытами Френкель-Конрата была доказана роль нуклеиновых кислот в передаче наследственной информации.

В 1941 г. Г. Бидл и Е. Татум установили, что гены отвечают за образование ферментов, которые через клеточный метаболизм влияют на развитие морфологических и физиологических признаков. Они выдвинули гипотезу «*один ген — один фермент*». В настоящее время она формулируется более точно: «*один ген — один полипептид*», так как ген не всегда детерминирует синтез целой белковой молекулы. Например, молекула гемоглобина человека состоит из четырех полипептидных цепей. Аминокислотная последовательность каждой глобиновой цепи кодируется своим собственным геном. Следовательно, молекула гемоглобина кодируется по меньшей мере четырьмя генами.

В 1951 г. Э. Чаргафф открыл явление комплементарности азотистых оснований в молекуле ДНК (*правила Чаргаффа*), показав, что количество аденина всегда равно



количеству тимина, а количество гуанина — количеству цитозина. В 1953 г. Дж. Уотсон, Ф. Крик и М. Уилкинс предложили модель структуры молекулы ДНК, представляющую собой двойную спираль.

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

### СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

**Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)** — биополимер с молекулярной массой 10—100 млн, мономерами которого являются 4 типа нуклеотидов. В состав каждого нуклеотида входит пятиуглеродный сахар (пентоза) — дезоксирибоза, остаток фосфорной кислоты и одно из четырех азотистых оснований — аденин (А), гуанин (Г), цитозин (Ц) или тимин (Т). Два азотистых основания относятся к классу пуринов (А и Г) и два — к классу пиримидинов (Ц и Т). Нуклеотиды соединяются ковалентными связями между фосфатной группой одного нуклеотида и дезоксирибозой другого. Сахарофосфатный остов полинуклеотида строится путем образования фосфодиэфирных мостиков между 3'- и 5'-положениями углерода молекул пентоз. К молекулам дезоксирибозы в качестве боковых радикалов присоединяются азотистые основания (рис. 19).

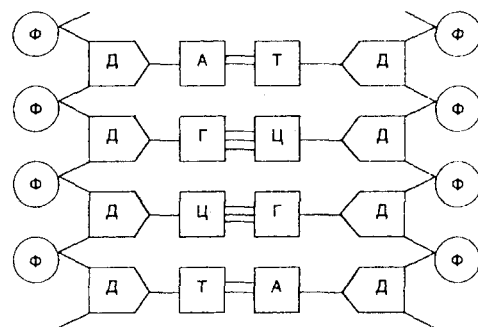


Рис. 19. Схема структуры участка молекулы ДНК:  
Ф — остаток фосфорной кислоты, Д — дезоксирибоза, А, Г, Ц, Т — первые буквы названий азотистых оснований (аденин, гуанин, цитозин, тимин)

ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, закрученных вправо вокруг одной оси с образованием двойной спирали. Цепи антипараллельны, т. е. направлены в противоположные стороны, так что 3'-конец одной цепи располагается напротив 5'-конца другой. Каждая цепь состоит из сахарофосфатного остова, вдоль которого перпендикулярно длинной оси двойной спирали располагаются основания. Находящиеся друг против друга основания двух цепей двойной спирали соединяются водородными связями между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями строго комплементарно: аденин соединяется только с тимином (две связи), а гуанин — с цитозином (три связи) (рис. 20). Расстояние между сахарофосфатны-

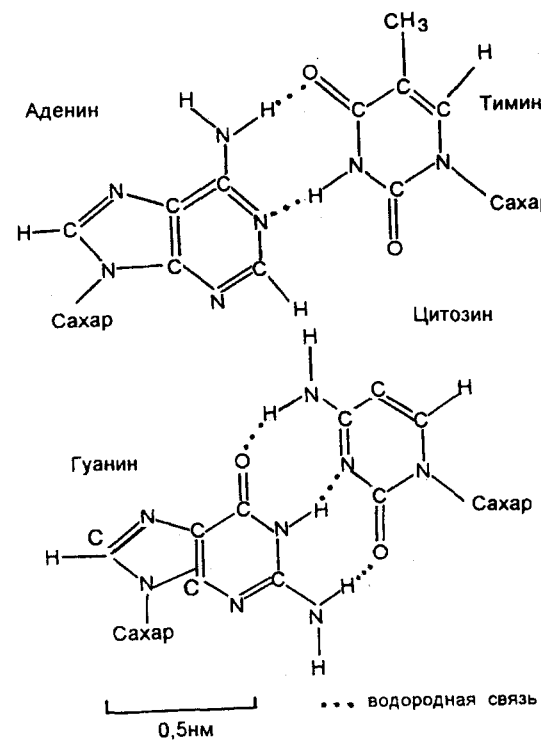
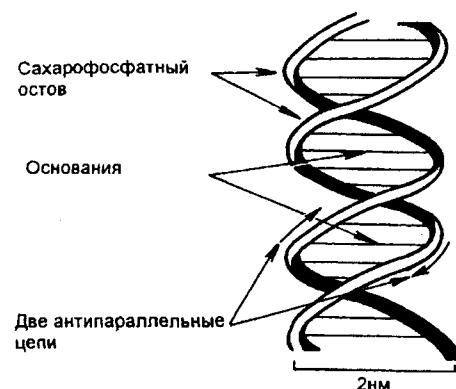


Рис. 20. Спаривание азотистых оснований: аденина — с тимином, гуанина — с цитозином



Рис. 21.  
Схема двухцепочечной  
структуры молекулы  
ДНК



ми остовами двух цепей постоянно и равно расстоянию, занимаемому парой оснований, т. е. одним пурином и одним пиримидином. Вдоль оси молекулы соседние пары оснований располагаются на расстоянии 0,34 нм одна от другой. Полный оборот спирали приходится на 3,4 нм, т. е. на 10 пар оснований (рис. 21).

ДНК является хранителем генетической информации во всех клетках про- и эукариот. У некоторых доклеточных форм (вирусы и бактериофаги) эту функцию выполняет молекула РНК. Основная масса ДНК клетки сосредоточена в ядре (99%), небольшое ее количество имеется в ДНК-содержащих органоидах (митохондрии, пластиды).

**Рибонуклеиновая кислота (РНК)** также является полинуклеотидом, но в отличие от ДНК ее молекула, как правило, состоит из одной цепочки. В состав нуклеотидов РНК входит пятиуглеродный сахар — рибоза и азотистые основания аденин, урацил (вместо тимина), гуанин и цитозин. Различают три вида РНК: *информационную* (иРНК), *транспортную* (тРНК) и *рибосомальную* (рРНК).

#### УРОВНИ УПАКОВКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Двойная спираль молекулы ДНК соединяется с гистоновыми и негистоновыми белками, образуя нуклеопротеидные фибриллы. Длина этих фибрилл в диплоидном наборе хромосом человека равна примерно 2 м, а сово-

купная длина всех хромосом в метафазе составляет около 150 мкм. Принято считать, что каждая хроматида хромосомы содержит одну непрерывную молекулу ДНК. Упаковка генетического материала достигается путем спирализации (конденсации) фибрилл.

**Первый уровень упаковки ДНК — нуклеосомный.** Нуклеосома представляет собой цилиндр (октамер) диаметром 11 нм и высотой 6 нм, содержащий по две молекулы каждого из четырех гистонов (H2A, H2B, H3, H4), вокруг которого двойная спираль ДНК образует около двух витков и переходит на следующий цилиндр. Длина «накрученного» фрагмента ДНК составляет примерно 60 нм (около 200 пар нуклеотидов). Образованная таким образом нуклеосомная нить имеет диаметр около 13 нм. Длина молекулы ДНК уменьшается в 5—7 раз (рис. 22). Нуклеосомный уровень упаковки обнаруживается в электронном микроскопе в интерфазе и при митозе.

**Второй уровень упаковки — соленоидный (супернуклеосомный).** Нуклеосомная нить конденсируется, ее нуклеосомы «сшиваются» гистоном H1 и образуется спираль диаметром около 25 нм. Один виток спирали содержит 6—10 нуклеосом. Этим достигается укорочение нити еще в 6 раз (рис. 23). Супернуклеосомный уровень упаковки обнаруживается в электронном микроскопе как в интерфазных, так и в митотических хромосомах.

**Третий уровень упаковки — хроматидный (петлевой).** Супернуклеосомная нить спирализуется с образованием

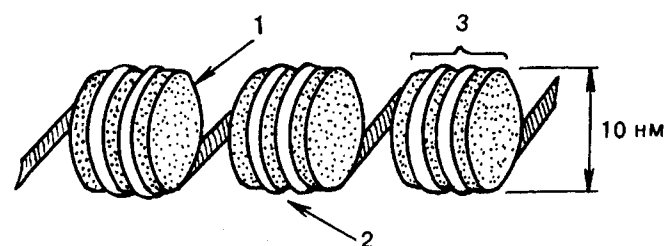


Рис. 22. Схема нуклеосомного уровня упаковки:  
1 — октамер (гистоны H2A, H2B, H3, H4), 2 — двойная спираль ДНК,  
3 — нуклеосома

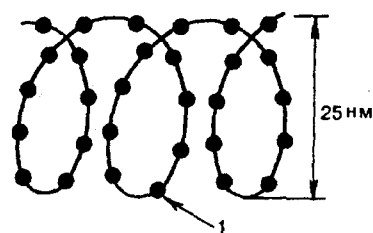


Рис. 23. Схема супернуклеосомного уровня упаковки:  
1 — нуклеосома

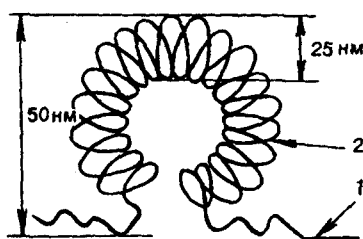


Рис. 24. Схема хроматидного уровня упаковки:  
1 — ось хроматиды, 2 — петли

петель и изгибов. Она составляет основу хроматиды и обеспечивает хроматидный уровень упаковки. Он обнаруживается в профазе. Диаметр петель около 50 нм. Нить ДНП (ДНК+белок) укорачивается в 10—20 раз (рис. 24).

**Четвертый уровень упаковки — уровень метафазной хромосомы.** Хроматиды в метафазе способны еще спирализоваться с образованием *эухроматиновых* (слабо спирализованных) и *гетерохроматиновых* (сильно спирализованных) участков; происходит укорочение в 20 раз (рис. 25). Метафазные хромосомы имеют длину от 0,2 до 150 мкм и диаметр от 0,2 до 5,0 мкм. Общий итог конденсации — укорочение нити ДНП в 10 000 раз.

«Хромосомы» прокариотических клеток представляют собой кольцевые молекулы ДНК, содержащие около

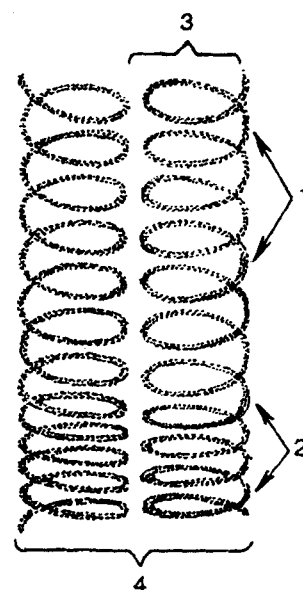


Рис. 25. Схема уровня упаковки метафазной хромосомы:  
1 — эухроматин, 2 — гетерохроматин, 3 — хроматида, 4 — хромосома

$5 \cdot 10^6$  пар нуклеотидов и образующие комплексы с негистоновыми белками. Используя специальные методы разрушения прокариот, можно обнаружить, что их ДНК собрана в «бусины», приближающиеся по величине к нуклеосомам эукариот. Эти бусины очень лабильны, что указывает на слабое взаимодействие между ДНК и белками. Характер конденсации хромосомы прокариот не вполне выяснен, но в целом она может быть выделена в виде компактной структуры, называемой нуклеоидом. В прокариотических клетках (бактерий) содержатся и кольцевые двухцепочечные молекулы ДНК, состоящие из нескольких тысяч пар нуклеотидов, которыми они могут обмениваться с другими бактериями. Эти автономные генетические элементы — *плазмиды* — способны реплицироваться вне зависимости от репликации нуклеоида. Плазмиды в большинстве своем содержат гены устойчивости к антибактериальным факторам.

Кольцевидные молекулы ДНК содержатся и в эукариотических клетках в самореплицирующихся органоидах (митохондрии, пластыды). Эти молекулы невелики и кодируют небольшое количество белков, необходимых для осуществления автономных функций органоидов. ДНК органоидов не связана с гистонами.

### ПЕРВИЧНЫЕ ФУНКЦИИ ГЕНА

Первичными функциями генов являются **хранение** и **передача** генетической информации. Передача генетической информации происходит от ДНК к ДНК при репликации ДНК (аутосинтетическая функция гена при размножении клеток) и от ДНК через иРНК к белку (гетеросинтетическая функция гена при биосинтезе белка). Поток генетической информации можно изобразить схематично (рис. 26).

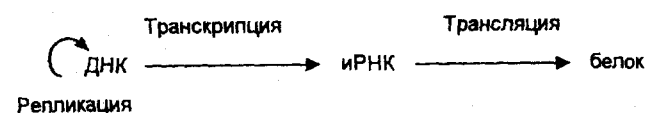


Рис. 26. Схема реализации генетической информации

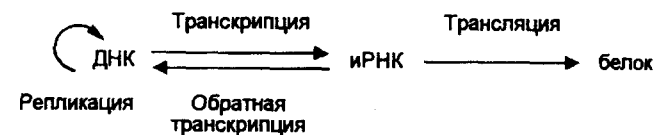


Рис. 27. Современная схема «центральной догмы молекулярной биологии»

Такой путь передачи информации от ДНК к иРНК и белку Ф. Крик (1958) назвал «центральной догмой молекулярной биологии». Долгое время считалось, что передача генетической информации в обратном направлении невозможна. В 1975 г. Р. Дульбеко, Г. Тимин и Д. Балтимор описали явление *обратной транскрипции*, т. е. передачи генетической информации от иРНК к ДНК с помощью фермента обратной транскриптазы (ревертазы). *Ревертаза* была открыта у РНК-содержащих вирусов еще в 1970 г. (Г. Тимин, С. Музатани). При этом на иРНК при участии ревертазы сначала синтезируется одна цепочка молекулы ДНК, а затем она удваивается с помощью фермента ДНК-полимеразы. Наличие ревертазы в нормальных клетках свидетельствует о возможности передачи информации от РНК к ДНК. Было установлено, что на определенных стадиях эмбриогенеза в клетках амфибий резко возрастает число генов, кодирующих рибосомальную РНК (*амплификация генов*). При этом происходит увеличение числа копий генов рибосомальной РНК методом обратной транскрипции. В настоящее время «центральная догма молекулярной биологии» может быть представлена схемой (рис. 27).

Передача информации от белка к ДНК, от белка к РНК и от белка к белку не установлена, и соответствующие ферменты не обнаружены.

#### РЕПЛИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЫ ДНК

Репликация молекул ДНК происходит в синтетический период интерфазы. Каждая из двух цепей «материнской» молекулы служит матрицей для синтеза новой цепи по принципу комплементарности. После репликации молекула ДНК содержит одну «материнскую» цепочку и од-

ну «дочернюю», вновь синтезированную (синтез ДНК является *полуконсервативным*). Так как две комплементарные цепи в молекуле ДНК направлены в противоположные стороны, а ДНК-полимераза может продвигаться вдоль матричных цепей лишь от 5'-конца к 3'-концу, то синтез новых цепей идет антипараллельно (*принцип антипараллельности*) (рис. 28).

Для матричного синтеза новой молекулы ДНК необходимо, чтобы старая молекула была деспирализована и вытянута. Но одновременное раскручивание спиралей, состоящих из огромного числа пар нуклеотидов (несколько миллионов), невозможно. Поэтому репликация начинается в нескольких местах молекулы ДНК. Участок молекулы ДНК от точки начала одной репликации до точки начала другой называется *репликоном*. Бактериальная хромосома содержит один репликон. Эукариотическая хромосома содержит много репликонов, в которых удвоение молекулы ДНК идет одновременно. Репликон обязательно имеет контролируемые элементы: точка начала, в которой инициируется репликация, и точка окончания, в которой репликация останавливается. Место, в котором происходит репликация, получило название *репликационной вилки*. Репликационная вилка движется вдоль молекулы ДНК от ее стартовой точки (точки начала) до точки окончания. Так как ДНК-полимераза может двигаться только в одном направлении (5'→3'), то в каждой репликационной вилке она может постепенно и непрерывно строить лишь одну

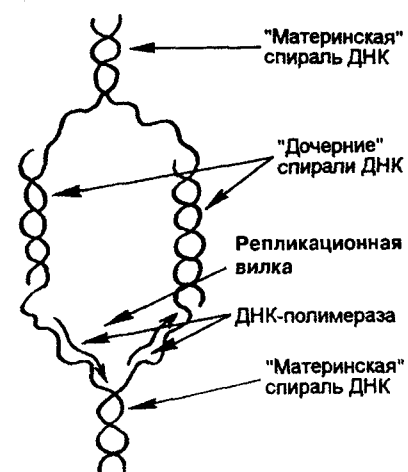


Рис. 28. Схема репликации молекулы ДНК (объяснение в тексте)

новую цепь молекулы ДНК. Другая дочерняя молекула ДНК синтезируется отдельными короткими участками по 150—200 нуклеотидов (фрагменты Оказаки) под действием ДНК-полимеразы, движущейся в противоположном направлении. Эти короткие участки вновь синтезируемой полинуклеотидной цепи одного репликаона связываются воедино ферментом *лигазой*. Такой принцип синтеза новых цепей ДНК называется *прерывистым*. Участки «дочерних» молекул ДНК, синтезированные в соседних репликаонах, также сшиваются ферментом лигазой. Весь геном клетки реплицируется только один раз за период времени, соответствующий одному митотическому циклу.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД И ЕГО СВОЙСТВА

Система записи генетической информации в виде определенной последовательности нуклеотидов называется **генетическим кодом**. Явление соответствия порядка нуклеотидов в молекуле ДНК порядку аминокислот в молекуле белка называется *колинеарностью* (табл. 2).

#### Свойства генетического кода:

- *триплетность* — одной аминокислоте соответствуют три рядом расположенных нуклеотида, называемые *триплетом (кодоном)*;
- *универсальность* — одинаковый кодон кодирует одну и ту же аминокислоту у всех живых существ;
- *неперекрываемость* — один нуклеотид не может входить одновременно в состав нескольких кодонов;
- *вырожденность* (избыточность) — одну аминокислоту могут кодировать несколько разных триплетов;
- *отсутствие разделительных знаков внутри гена при их наличии между генами*.

В конце каждого гена имеются специальные триплеты — *терминаторы* (УАА, УАГ и УГА), каждый из которых обозначает прекращение синтеза полипептидной цепи. Кодон является элементарной функциональной единицей гена.

Таблица 2. Соответствие кодонов иРНК аминокислотам (генетический код)

Основание кодонов					
Первое	Второе	Третье			
		У	Ц	А	Г
У	У	Фен	Фен	Лей	Лей
	Ц	Сер	Сер	Сер	Сер
	А	Тир	Тир	Нонсенс*	Нонсенс*
	Г	Цис	Цис	Нонсенс*	Три
Ц	У	Лей	Лей	Лей	Лей
	Ц	Про	Про	Про	Про
	А	Гис	Гис	Глн	Глн
	Г	Арг	Арг	Арг	Арг
А	У	Иле	Иле	Иле	Мет
	Ц	Тре	Тре	Тре	Тре
	А	Асн	Асн	Лиз	Лиз
	Г	Сер	Сер	Лрг	Арг
Г	У	Вал	Вал	Вал	Вал
	Ц	Ала	Ала	Ала	Ала
	А	Асп	Асп	Глу	Глу
	Г	Гли	Гли	Гли	Гли

Примечание. Звездочкой обозначены кодоны-терминаторы.

### БИОСИНТЕЗ БЕЛКА В КЛЕТКЕ

Посредником в передаче генетической информации (порядок нуклеотидов) от ДНК к белку выступает иРНК (информационная РНК). Она синтезируется в ядре на одной из цепей ДНК по принципу комплементарности после разрыва водородных связей между двумя цепочками (фермент РНК-полимераза). Процесс переписывания информации с ДНК на иРНК называется **транскрипцией**. Синтезированная таким образом иРНК (*матричный синтез*) выходит через поры ядра в цитоплазму и взаимодействует с малой субъединицей одной или нескольких рибо-

сом. Рибосомы, объединенные одной молекулой иРНК, называют *полисомами*. На каждой рибосоме полисомы синтезируются одинаковые молекулы белка.

Следующий этап биосинтеза белка — **трансляция** — перевод последовательности нуклеотидов в молекуле иРНК в последовательность аминокислот в полипептидной цепочке. Транспортные РНК (тРНК) «приносят» аминокислоты в рибосому. Молекула тРНК по конфигурации похожа на лист клевера и имеет два активных центра. На одном конце молекулы расположен триплет свободных нуклеотидов, который называется *антикодоном* и соответствует определенной аминокислоте. Так как многие аминокислоты кодируются несколькими триплетами, то число различных тРНК значительно больше 20 (идентифицировано 60). Второй активный центр — противоположный антикодону участок, к которому прикрепляется аминокислота. На 5'-конце молекулы тРНК всегда находится гуанин, а на 3'-конце — триплет ЦЦА (рис. 29). Каждая аминокислота присоединяется к одной из своих специфических тРНК при участии особой формы фермента — аминоацил-тРНК-синтетазы и АТФ. В результате образуется комплекс аминокислоты с тРНК — аминоацил-тРНК, в котором энергия связи между концевым нуклеотидом А (в триплете ЦЦА) и аминокислотой достаточна для образования в дальнейшем пептидной связи. Аминокислоты транспортируются в большую субъединицу рибосом. В каждый данный момент внутри рибосомы находятся два кодона иРНК: один на

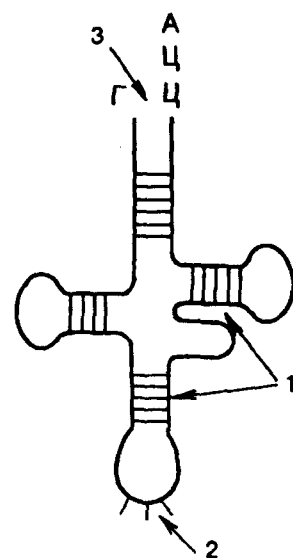


Рис. 29. Схема структуры молекулы тРНК:

1 — водородные связи, 2 — антикодон, 3 — место прикрепления аминокислоты

против *аминоацильного центра*, второй — напротив *пептидильного центра*. Если антикодон тРНК и кодон аминокислотного центра являются комплементарными, то тРНК и аминокислота переходят в пептидильный центр (рибосома продвигается на один триплет), аминокислота отсоединяется от тРНК и присоединяется к предшествующей аминокислоте, а тРНК уходит из рибосомы за следующей аминокислотой. То же происходит со второй тРНК и ее аминокислотой. Таким образом, полипептидная молекула собирается в полном соответствии с информацией, записанной на иРНК (рис. 30).

В процессе трансляции выделяют три стадии: инициации, элонгации и терминации. Инициация (начало трансляции) заключается в связывании рибосомы с иРНК, для чего в начале молекулы иРНК имеется специальный иницирующий кодон (АУГ) и определенная последовательность нуклеотидов, которая отвечает за связь с

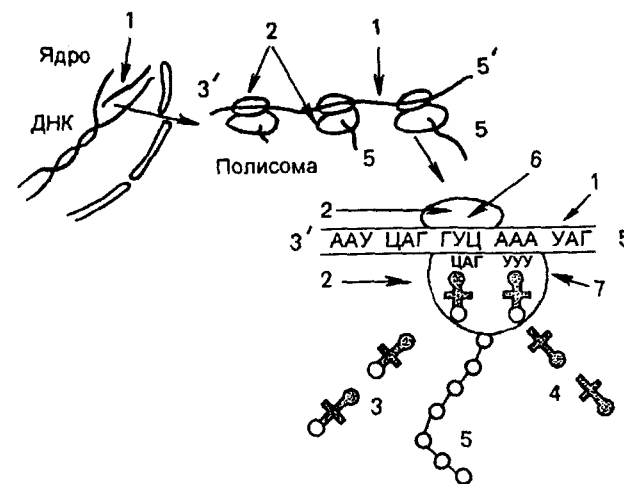


Рис. 30. Схема биосинтеза белка:

1 — иРНК, 2 — субъединицы рибосом, 3 — тРНК с аминокислотами, 4 — тРНК без аминокислот, 5 — полипептид, 6 — кодон иРНК, 7 — антикодон тРНК

рибосомой. Элонгация (процесс трансляции) включает реакции от образования первой пептидной связи до присоединения последней аминокислоты к молекуле полипептида. В это время рибосома перемещается от первого до последнего кодона на иРНК. Терминация (конец трансляции) обусловлена наличием терминирующих кодонов (УАА, УАГ, УГА), которые прекращают синтез белка; происходит отделение рибосомы от иРНК.

Регуляция синтеза белка у эукариот может осуществляться на уровне транскрипции и трансляции. Регуляторную функцию выполняют хромосомные белки (гистоны). Их молекулы заряжены положительно и легко связываются с отрицательно заряженными фосфатами, влияя на транскрипцию определенных генов с помощью ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Модификации гистонов (фосфорилирование, ацетилирование, метилирование) ослабляют их связь с ДНК и облегчают транскрипцию. Кислые негистоновые белки, связываясь с определенными участками ДНК, также облегчают транскрипцию. Регулируют транскрипцию и низкомолекулярные ядерные РНК, которые находятся в комплексе с белками и могут избирательно включать гены.

Усиливают синтез белка различные анаболические стероиды, инсулин, предшественники нуклеотидов и нуклеиновых кислот (инозин, оротат калия). Ингибиторами синтеза белка являются антибиотики (рифамицины, оливомицин), некоторые противоопухолевые препараты (винбластин, винкристин, 5-фторурацил), модифицированные азотистые основания и нуклеозиды.

#### СВОЙСТВА ГЕНА

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, рРНК или тРНК.

*Целостность* гена состоит в том, что при программировании синтеза полипептида он выступает как неделимая единица, изменение которой приводит к изменению молекулы полипептида. Ген как функциональная единица неделим.

*Дискретность* гена определяется наличием в нем субъединиц. 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  $1 \cdot 10^{-5}$  на одно поколение.

Способность гена изменяться (мутировать) называется *лабильностью*.

Гены, как правило, обладают *плейотропным* (множественным) действием, когда один ген отвечает за проявление нескольких признаков. Это явление, в частности, наблюдается при некоторых энзимопатиях, множественных врожденных пороках развития, например при синдроме Марфана.

Гены обладают свойствами *экспрессивности* и *пенетрантности* (см. гл. 5).

#### УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

Различают следующие уровни структурно-функциональной организации наследственного материала: генный, хромосомный и геномный.

Элементарной структурой *генного уровня* организации является ген. Гены относительно независимы друг от друга, поэтому возможно дискретное (раздельное) и независимое наследование (третий закон Менделя) и изменение (мутации) отдельных признаков.

Гены клеток эукариот находятся в хромосомах, образуя *хромосомный уровень* организации наследственного материала. Гены каждой хромосомы образуют группы сцепления и передаются, как правило, вместе. Этот уровень

организации — необходимое условие сцепления генов и перераспределения генов родителей у потомков при половом размножении (кроссинговер и случайное расхождение хромосом и хроматид к полюсам клетки при мейозе).

Вся совокупность генов организма в функциональном отношении ведет себя как целое и образует единую систему, называемую генотипом (геномом). Один и тот же ген в разных генотипах может проявлять себя по-разному. *Геномный уровень* организации объясняет внутри- и межклеточное взаимодействие генов, расположенных как в одной, так и в разных хромосомах.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕНОВ

Все гены по функциям подразделяются на структурные и функциональные. *Структурные гены* несут информацию о белках-ферментах и гистонах, о последовательности нуклеотидов в различных видах РНК. *Функциональные гены* регулируют работу структурных генов (*регуляторы и операторы*). В зависимости от механизма и вида регуляции — ослабления или усиления действия — среди них выделяют *гены-модуляторы, ингибиторы, интенсификаторы, модификаторы*.

Известно, что генотип всех соматических клеток одинаковый (равное распределение генетического материала между дочерними клетками при митозе), однако клетки разных тканей и органов одного организма сильно отличаются (нервные, мышечные, эпителиальные, клетки соединительной ткани и др.). Следует предположить, что в разных клетках работают разные блоки генов. Область проявления действия данного гена называется *полем действия гена*, например, детерминация роста волос, развитие определенных дерматоглифических узоров на пальцах, ладонях и стопах и др.

Гены функционируют непостоянно. Например, гены, детерминирующие синтез пигмента меланина, окрашивающего волосы человека, в пожилом возрасте перестают «работать» и волосы седеют. Гены, детерминирующие синтез половых гормонов, интенсивно начинают функционировать с момента полового созревания. Их функция

значительно снижается к старости. *Время действия гена* — это период его функционирования.

#### РЕГУЛЯЦИЯ РАБОТЫ ГЕНОВ

Было замечено, что некоторые ферменты у дрожжей и бактерий образуются в клетках только при выращивании их на определенных питательных средах. Например, при выращивании кишечной палочки на питательной среде, не содержащей лактозы, ее клетка содержит незначительное число (меньше пяти) молекул фермента лактазы, разлагающего лактозу на глюкозу и галактозу. При добавлении в питательную среду лактозы бактериальные клетки в течение 2—3 мин синтезируют большое количество лактазы (свыше 5 тыс. молекул). При удалении из среды лактозы синтез лактазы быстро прекращается. Вещества, индуцирующие синтез ферментов, которые их разлагают, называются *индукторами* (в данном примере индуктором является лактоза).

Подобные механизмы используются клеткой для включения синтеза нужных ей соединений при их наличии в питательной среде. Например, аминокислота триптофан синтезируется при участии фермента триптофансинтетазы. Однако если в среде, на которой выращиваются бактерии, присутствует триптофан, синтез фермента немедленно прекращается. Это явление получило название *репрессии*, а вызывающий его фактор (в нашем примере — триптофан) — *корепрессором*.

#### Регуляция работы генов у прокариот

Схема регуляции транскрипции у прокариот была предложена Ф. Жакобом и Ф. Моно в 1961 г. на примере лактозного оперона. Группа структурных генов, управляемая одним геном-оператором, образует *оперон*. В состав оперона входит также небольшой участок ДНК (*промотор*) — место первичного прикрепления РНК-полимеразы — фермента, катализирующего реакции ДНК-зависимого синтеза иРНК. *Ген-оператор* включает и выключает структурные гены для считывания информации, следова-



тельно, они активны непостоянно. *Ген-регулятор*, находящийся обычно на некотором расстоянии от оперона, постоянно активен, и на основе его информации синтезируется особый *белок-репрессор*. Последний обладает способностью блокировать ген-оператор, вступая с ним в химическое взаимодействие, и тогда считывания информации со структурных генов не происходит, т. е. оперон «не работает» (рис. 31).

Если в клетку поступает индуктор (вещество, которое расщепляется под действием ферментов, закодированных в данном опероне), то он связывает белок-репрессор (образует с ним химическое соединение), освобождая ген-оператор. РНК-полимераза разрывает связи между двумя цепочками ДНК оперона, начиная с промотора, и по принципу комплементарности (порядок нуклеотидов) информация со структурных генов переписывается на иРНК. Затем иРНК идет в рибосомы, где синтезируются ферменты, разлагающие индуктор (рис. 32). Когда последние молекулы индуктора будут разрушены, освобождается белок-репрессор, который снова блокирует ген-оператор. Работа оперона прекращается, а при поступлении индуктора опять возобновляется.

Для каждого оперона имеется свой специфический индуктор. Например, для лактозного оперона индуктором является лактоза, для фруктозного — фруктоза и т. п.

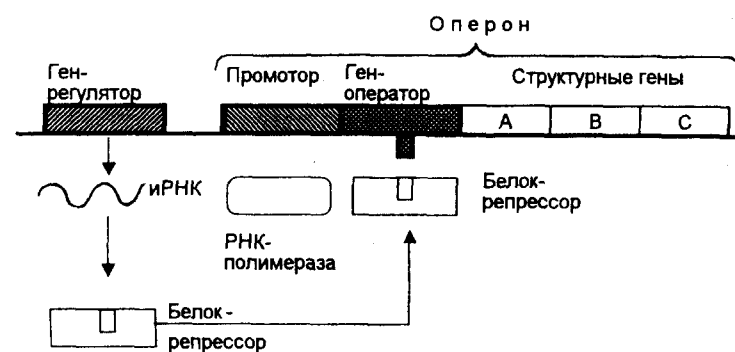


Рис. 31. Схема регуляции транскрипции у прокариот (оперон «не работает»; объяснение в тексте)

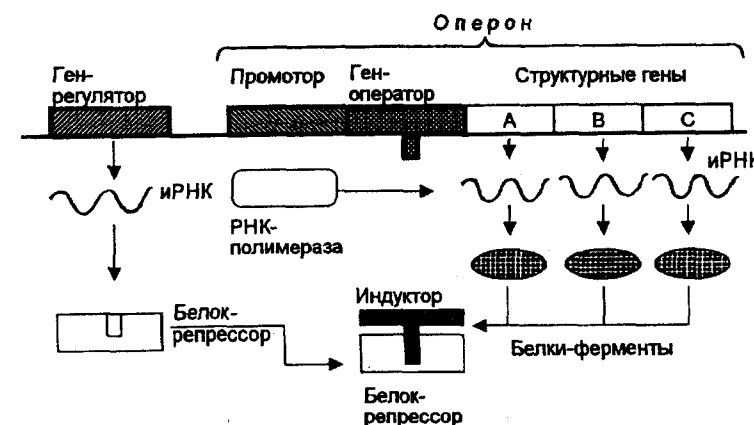


Рис. 32. Схема регуляции транскрипции у прокариот (оперон «работает»; объяснение в тексте)

У прокариот процессы транскрипции и трансляции могут протекать одновременно, т. е. цепь иРНК еще продолжает синтезироваться, а к ее 5'-концу уже присоединяются рибосомы и начинается синтез полипептидов.

#### Регуляция работы генов у эукариот

Схема регуляции транскрипции у эукариот разработана Г. П. Георгиевым (1972). Принцип регуляции (обратная связь) сохраняется, но механизмы ее по сравнению с прокариотами более сложны. Единица транскрипции у эукариот называется *транскриптомом*. Он состоит из неинформативной (акцепторной) и информативной (структурной) зон. *Неинформативная зона* начинается промотором. Далее следует группа *генов-операторов*, за которыми расположена *информативная зона*. Информативная зона образована структурными генами, разделенными вставками (*спейсерами*). Спейсеры не содержат информации о структуре белков. В самих структурных генах эукариот также имеются вставки из неинформативных «молчащих» участков ДНК — *интронов*. Информативные участки структурных генов называются *экзонами*.



Работу транскриптона регулирует несколько генов-регуляторов, дающих информацию для синтеза нескольких белков-репрессоров. Индукторами в клетках эукариот являются сложные молекулы (например, гормоны), для расщепления которых требуется несколько ферментов (многоступенчатые реакции). Когда индукторы освобождают гены-операторы от белков-репрессоров, РНК-полимераза разрывает водородные связи между двумя цепочками ДНК транскриптона. По правилу комплементарности на нем сначала синтезируется большая молекула *проинформационной РНК*, списывающая информацию (порядок нуклеотидов) как с информативной, так и с неинформативной зон. В дальнейшем в ядре клетки происходит *процессинг* — ферментативное разрушение неинформативной части РНК и расщепление ферментами *рестриктазами* информативной части на фрагменты, соответствующие экзонам. Молекулы иРНК формируются посредством *сплайсинга* (сплавления) отдельных информативных фрагментов ферментами *лигазами*. Этот процесс называется *созреванием*. Далее иРНК выходят из ядра и поступают в рибосомы, где и происходит синтез белков-ферментов, необходимых для расщепления индукторов. Включение и выключение транскриптона происходит принципиально так же, как и оперона (рис. 33).

Таким образом, у эукариот синтез иРНК и ее трансляция происходят независимо друг от друга в разных частях клетки в разное время — сначала транскрипция и созревание в ядре, а затем трансляция в рибосомах цитоплазмы.

В геноме эукариот встречаются *уникальные последовательности нуклеотидов* (не более одной в геноме), составляющие от 15 до 98% всего генома (у человека — 56%). Уникальные последовательности входят в состав структурных генов (несут информацию о структуре полипептидов), причем более половины их бывают неактивными (в клетках разных тканей «работают» разные блоки генов).

Наличие неинформативных участков (*интронов*) в генах эукариот — универсальное явление. Считают, что интроны содержат запасную информацию, обеспечиваю-

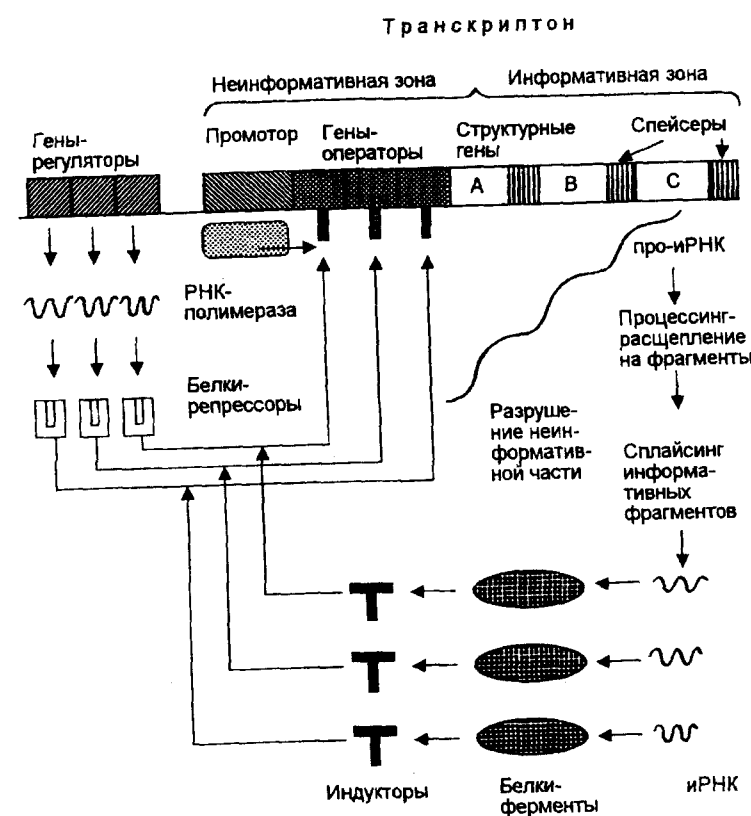


Рис. 33. Схема регуляции транскрипции у эукариот (объяснение в тексте)

щую изменчивость. В геномах эукариот также содержатся последовательности нуклеотидов, которые многократно повторяются (десятки, сотни и даже миллионы раз). *Повторяющиеся гены* выполняют разнообразные функции: являются промоторами, регулируют репликацию молекул ДНК, участвуют в кроссинговере, отделяют экзоны и интроны и т. д.

Жизнедеятельность организма обусловлена в основном функциональной активностью уникальных генов, которая, в свою очередь, зависит от состояния внутренней

среды организма (например, от гормонального фона) и условий окружающей среды.

### ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

Наряду с ядерными генами, локализованными в хромосомах, обнаружены факторы наследственности, находящиеся в цитоплазме. Их называют *плазмогенами (пластидами)*. Химическую основу плазмогенов составляют молекулы ДНК. Кроме того, ДНК содержат пластиды, митохондрии и некоторые другие органоиды. В цитоплазме могут находиться также чужеродная ДНК вирусов и плазмиды бактерий. Внеядерная ДНК способна реплицироваться независимо от репликации хромосом, но под контролем ядерных генов. Цитоплазматическое наследование идет по материнской линии, т. е. через цитоплазму яйцеклетки, так как сперматозоид почти не содержит ее. Возможными критериями цитоплазматической наследственности являются:

- отсутствие количественного менделевского расщепления в потомстве;
- невозможность выявить сцепление;
- различные результаты реципрокных скрещиваний.

Выделяют следующие основные виды цитоплазматической наследственности: пластидную, митохондриальную и псевдоцитоплазматическую.

Открытие **пластидной наследственности** принадлежит К. Корренсу (1908), описавшему пестролистность у растения «ночная красавица». У пестролистных растений часть пластид не способна образовывать хлорофилл. Пластиды при митозе распределяются между дочерними клетками неравномерно. Часть клеток получает только нормальные пластиды (листья зеленые); часть клеток получает только аномальные пластиды (листья белые, без хлорофилла, растение погибает); часть клеток получает и нормальные, и аномальные пластиды (пестрые листья — белые пятна на зеленых листьях) (рис. 34).

**Митохондриальная наследственность** описана Б. Эфруссии (1949). Он обнаружил, что около 1% хлебных дрож-

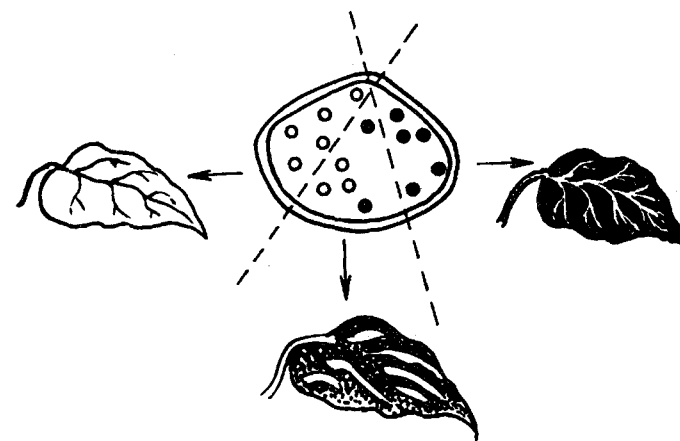


Рис. 34. Схема распределения пластид, содержащих и не содержащих хлорофилл, при делении клетки (объяснение в тексте)

жей дают карликовые колонии. Оказалось, что клетки карликовых колоний не имеют в митохондриях дыхательных ферментов вследствие мутации плазмогенов и поэтому растут очень медленно. Гены, кодирующие дыхательные ферменты, находятся в кольцевых молекулах ДНК митохондрий. Длина каждой такой молекулы — примерно 15 000 пар нуклеотидов. Расчеты показали, что объем собственной наследственной информации митохондрии недостаточен для воспроизведения всей совокупности РНК и белков органоида. Многие белки включаются в структуру митохондрий, будучи запрограммированными ядерными генами.

Геном митохондрий человека представлен кольцевой молекулой ДНК, содержащей 16 569 пар нуклеотидов. В состав генома входят гены рРНК, 22 различных тРНК, субъединицы I, II и III оксидазы цитохрома с, субъединицы 6-АТФазы, цитохрома *b* и девяти других пока неизвестных белков. ДНК митохондрий имеет очень мало не кодирующих участков; транскрибируются обе ее цепочки. Имеются данные о том, что некоторые наследственные болезни человека обусловлены мутациями митохондри-

альных генов (митохондриальная цитопатия, болезнь Лебера, синдром Альморга и др.).

В цитоплазме бактерий обнаружены автономно расположенные *плазмиды*, состоящие из кольцевых молекул двухцепочечной ДНК. Они обуславливают устойчивость бактерий к лекарствам (антибиотикам), программируют синтез некоторых ядов (гемолизин, энтеротоксин). Плазмиды обеспечивают также обмен генетической информацией между микроорганизмами. Внехромосомные молекулы ДНК широко используются в генной инженерии, так как они способны включать в себя генетический материал хромосом и переносить его в другие клетки.

**Псевдоцитоплазматическая наследственность** обусловлена попаданием в цитоплазму клеток участков чужеродной ДНК, т. е. своего рода внутриклеточным паразитизмом. Так, у некоторых линий мух дрозофил существует повышенная чувствительность к углекислому газу. Установлено, что эта особенность обусловлена передачей через цитоплазму яйца особых вирусов.

У мышей описаны линии с «наследственной» предрасположенностью к развитию рака молочной железы. При детальном изучении этого явления установлено, что предрасположенность передается не через половые клетки, а через молоко, в котором содержится вирус (фактор молока). Если новорожденных мышат «раковой» линии вскармливает самка «нормальной» линии, они остаются здоровыми. Если же мышат «нормальной» линии вскармливает самка «раковой» линии, то у последних развивается рак молочной железы.

### ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

На основании достижений молекулярной биологии, биохимии и генетики в последние десятилетия интенсивно развивается новое направление в генетике — **генная инженерия**, целью которой является конструирование генетических структур по заранее намеченному плану, создание организмов с новой генетической программой путем переноса генетической информации из одного организма в другой.

Методы генной инженерии были разработаны в 60—70-х годах нашего столетия. Они включают следующие *основные этапы*:

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

В настоящее время применяют несколько способов получения генов для пересадки. Если полностью расшифрована последовательность нуклеотидов, то ген может быть синтезирован химическим путем. Впервые искусственный ген аланиновой тРНК, состоящий из 77 нуклеотидов, был синтезирован индийским ученым Г. Корана (1970). В 1976 г. был синтезирован ген тирозиновой тРНК, состоящий из структурной и регуляторной частей (промотор и терминатор), который при введении в бактериальную клетку нормально функционировал. Однако химическим способом удастся синтезировать только небольшие по размеру гены прокариот.

Синтез сложных генов осуществляют с помощью процессов обратной транскрипции, в основе которых лежит метод ферментативного синтеза. Выделяют иРНК, и на ней, как на матрице, с помощью фермента *ревертазы* (обратной транскриптазы) синтезируется комплементарная ей нить ДНК, которую затем реплицируют (получают комплементарную цепочку). Гены, синтезированные с помощью ревертазы, не имеют регуляторной части и промотора и вследствие этого не могут функционировать в животных клетках. При переносе в бактерию к структурным генам присоединяют промотор микробной клетки, после чего транскриптон начинает работать.

В 1974 г. были открыты ферменты *рестриктазы*, способные узнавать определенные последовательности нуклеотидов и делать симметричные, расположенные наис-

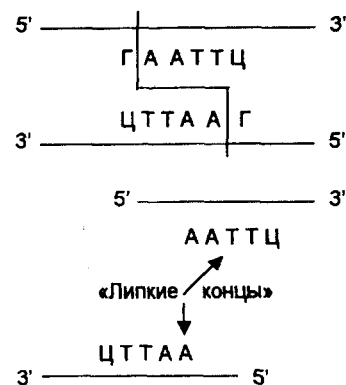


Рис. 35. Схема действия рестриктаз (объяснение в тексте)

пользуя различные рестриктазы, удается выделять необходимые для пересадки гены.

Полученные различными способами гены соединяются с *векторными молекулами*, которыми чаще служат плазмиды бактерий. Кроме плазмид, в качестве вектора используются фаги и вирусы. Они передают генетическую информацию посредством трансдукции. Кольцевая молекула ДНК плазмиды разрывается той же рестриктазой, что и выделяемый ген. В области разрыва образуются липкие концы, комплементарные липким концам пересаживаемого гена. Фермент лигаза сшивает липкие концы гена и плазмиды. Получается рекомбинантная молекула ДНК, которая обладает способностью проникать в клетку-реципиент. Комбинируя различные рестриктазы и лигазы, можно разрезать нить ДНК в разных местах и получать рекомбинантные молекулы (рис. 36).

Так как рекомбинированные молекулы ДНК попадают не во все клетки, то с помощью специальных методов (чаще всего на селективных питательных средах) проводят отбор трансформированных клеток (с перенесенным геном). В дальнейшем проводят клонирование — размножение клеток с рекомбинантной ДНК — и получают клон клеток с заданными свойствами.

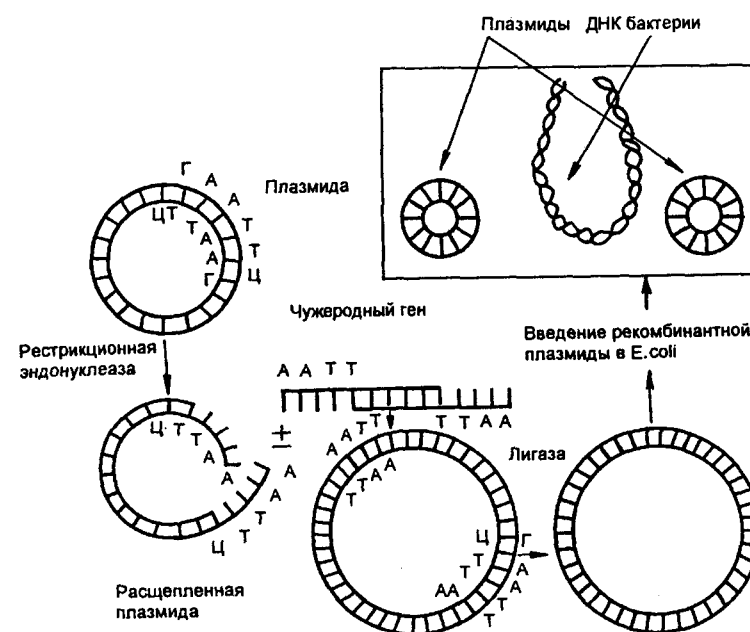


Рис. 36. Схема встраивания гена в плазмиду и введения рекомбинантной плазмиды в бактерию (объяснение в тексте)

Методами генной инженерии в промышленных масштабах получены клоны клеток кишечной палочки, способные продуцировать соматотропин и инсулин. Обычно эти препараты получают из соответствующих желез животных. Преимущество препаратов, полученных методами генной инженерии, заключается в возможности их синтеза в достаточных количествах, в биохимической их чистоте и абсолютной стерильности.

Генная инженерия — интенсивно развивающееся направление генетики. Уже созданы растения, способные усваивать атмосферный азот, микроорганизмы, разрушающие углеводороды нефти и синтезирующие из них пищевые белки, разработаны методы внесения генов патогенных вирусов в бактериальные клетки и приготовления из синтезированных ими белков противовирусных

сывороток, проходят клинические испытания методы лечения некоторых опухолей (например, рака молочной железы), иммунодефицитных состояний и энзимопатий, в основе которых лежит генная инженерия. В будущем генная инженерия поможет человечеству избавиться от ряда наследственных заболеваний путем пересадки в зародыш недостающих генов или замены мутантных генов.

В настоящее время накапливаются клонированные гены человека, некоторых животных и растений, т. е. создаются банки генов.

Объединение чужеродных генов в одной клетке чревато опасными последствиями. Плазмиды способны соединяться в любых комбинациях независимо от видовых и иммунологических барьеров. Конструирование новых разновидностей болезнетворных бактерий, устойчивых к лекарственным препаратам, может привести к возникновению серьезных эпидемий. В 1973 г. была проведена первая международная конференция по предупреждению опасных последствий генной инженерии. Опыты на время были запрещены. В 1975 г. Р. Кертис получил мутант кишечной палочки, нежизнеспособный в естественных условиях в связи с нарушением синтеза оболочки. Безопасная для человека и животных бактерия может жить только в лабораторных условиях. Это позволило возобновить опыты по генной инженерии. Такие исследования проводятся в специальных лабораториях, строго изолированных от окружающей среды, с обязательным соблюдением определенных мер безопасности.

Будущее генной инженерии базируется на следующих достижениях молекулярной биологии:

- с помощью химических мутагенов можно вызывать специфические мутации в определенных генных локусах;

- доказана возможность переноса генетической информации неполовым путем и у эукариот (трансформация или трансдукция), что позволит проводить генную терапию соматических заболеваний;

- дефектные гены можно заменить, используя в качестве переносчиков геномы вирусов;

— в геном человека можно включить искусственно синтезированные гены.

**Перспективы генной терапии человека.** Необходимо различать две разные цели генной терапии — коррекцию генетических дефектов в соматических клетках и коррекцию в зародышевых клетках или на самых ранних стадиях развития зиготы.

В настоящее время единственными клетками человека, которые можно использовать для переноса генов, являются клетки костного мозга, или фибробласты. Эти клетки можно извлечь из организма, культивировать, перенести в них нужный ген и снова ввести пациенту. Наиболее перспективным является перенос нужных генов, связанный с использованием ретровирусов. Чтобы применять на практике генную инженерию, необходимо быть уверенным в ее безопасности. Например, человеческие онкогены по структуре отчасти сходны с ретровирусами и при заражении ими клеток возможна их модификация и превращение в онкогены.

В экспериментах на мышах проведена генная терапия на уровне зародышевых клеток: в оплодотворенные яйцеклетки мышей карликовой линии вводили гены гормона роста крыс. При этом часть потомков (6 из 41) достигли гигантских размеров. Очевидно, что вновь встроенные гены не подвергались нормальной регуляции, так как не удавалось внедрить их в места обычной локализации в хромосоме. Встраивание происходит в случайном порядке и в некоторых случаях это вызывает у мышей-реципиентов серьезные нарушения (мутации) работы нормальных генов в участках встраивания. По мнению большинства медицинских генетиков, метод генной терапии не следует в обозримом будущем применять к оплодотворенным клеткам человека, так как опасность изменения генетической конституции человека слишком велика.

## Глава 4

### ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ

Основные закономерности наследования были открыты Г. Менделем и сформулированы им в 1865 г. Эти законы были переоткрыты в 1900 г. Г. де Фризом, К. Корренсом и Э. Чермаком. В дальнейшем были описаны явления сцепления генов (Т. Морган и соавт., 1911), различные виды их взаимодействия, оказывающие влияние на процессы передачи и реализации признаков.

Типы наследования признаков, которые выделяют в настоящее время, показаны на рис. 37.

#### 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, который позволил ему выявить 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).

**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 организ-

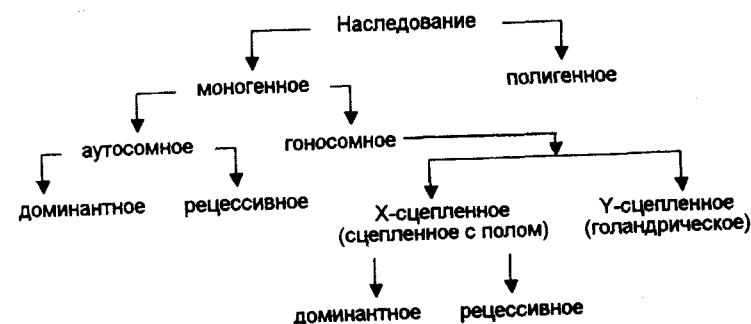


Рис. 37. Типы наследования признаков

мы, не дающие расщепления при скрещивании с такими же по генотипу, т. е. они являются гомозиготными по данному признаку.

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 формулируется следующим образом: *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 между собой (т. е. гетерозиготных особей) получается следующий результат: особи, содержащие доминантный ген А, имеют желтую окраску семян, а содержащие оба рецессивных гена — зеленую. Следовательно, соотношение особей по фенотипу (окраске семян) — 3:1 (3 части с доминантным признаком и 1 часть — с рецессивным). По генотипу: 1 часть осо-

P	AA × aa
G	(A) (a)
F <sub>1</sub>	Aa

P (F <sub>1</sub> )	AA × Aa
G	(A) (a) (A) (a)
F <sub>2</sub>	AA Aa Aa aa

бей — желтые гомозиготы (AA), 2 части — желтые гетерозиготы (Aa) и 1 часть — зеленые гомозиготы (aa). Вторым законом 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.*

**Анализирующее скрещивание.** При экспериментальной и селекционной работе довольно часто возникает необходимость выявить генотип особи с доминантным признаком. Для этого исследуемую особь скрещивают с рецессивной гомозиготой. Если она была гомозиготной, то гибриды 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 × aa	P	Aa × aa
G	$\begin{matrix} \text{A} & \text{a} \\ \text{A} & \text{a} \end{matrix}$	G	$\begin{matrix} \text{A} & \text{a} & \text{a} \\ \text{A} & \text{a} & \text{a} \end{matrix}$
F <sub>1</sub>	Aa	F <sub>1</sub>	Aa aa

Иногда (обычно при получении чистых линий) применяют *возвратное скрещивание* — скрещивание потомков с одним из родителей. В некоторых случаях (при изучении сцепления генов) проводят *реципрокное скрещивание* — скрещивание между двумя родительскими особями (например, AaBb и aabb), при котором сначала гетерозиготной является материнская особь, а рецессивной — отцовская, а затем — наоборот (скрещивание P : AaBb × aabb и P : aabb × AaBb).

**Третий закон Менделя** — закон независимого комбинирования признаков. 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. Затем он скрестил гибриды первого поколения между собой (P(F<sub>1</sub>) AaBb × AaBb). Для анализа результатов полигибридного скрещивания обычно используют решетку Пеннета:

♂ \ ♀	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

В результате свободного комбинирования гамет в зиготах получаются разные комбинации генов. Легко подсчитать, что 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)<sup>2</sup>. Отсюда можно сделать вывод, что при скрещивании гетерозиготных особей, отличающихся по нескольким парам альтернативных признаков, в потомстве наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении (3+1)<sup>n</sup>, где n — число признаков в гетерозиготном состоянии.



Для записи результатов скрещивания применяют *фенотипический радикал* — краткую запись генотипа, сделанную на основе фенотипа. Например, запись А-В- означает, что если в генотипе есть хотя бы один доминантный ген аллели, то независимо от второй аллели у организма проявляется доминантный признак.

Если проанализировать расщепление по каждой из пар признаков (желтый и зеленый цвет, гладкая и морщинистая поверхность), то получится: 9 + 3 желтых и 3 + 1 зеленых, соотношение 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, которых не было у родительских форм. В нашем 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 вытекает третий закон Менделя: *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.*

Для объяснения результатов скрещивания, проведенного Г. Менделем, У. Бэтсон (1902) предложил *гипотезу «чистоты гамет»*. Ее можно свести к следующим 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 или хроматид при мейозе.

Законы Менделя носят *статистический характер* (выполняются на большом количестве особей) и являются универсальными, т. е. они присущи всем живым организмам. Для проявления законов Менделя необходимо соблюдение ряда 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 и равная вероятность выживания организмов с разными 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.

P	Ww	×	Ww
G	Ⓜ	Ⓜ	Ⓜ
	Ⓜ	Ⓜ	Ⓜ
$F_1$	WW	Ww	Ww
	↓		
	погибают	2	: 1

У человека аналогично наследуется доминантный ген брахидактилии (короткие толстые пальцы). 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 интерпретации результатов скрещивания (отклонения от законов Менделя) может вызвать и явление *плейотропии*, когда один ген отвечает за проявление нескольких признаков. Так, у гомозиготных серых каракульских овец ген W детерминирует не только серую окраску шерсти, но и недоразвитие пищеварительной



системы. Примерами плеiotропного действия гена у человека служат синдромы Марфана и «голубых склер». При синдроме Марфана изменение одного гена приводит к развитию «паучьих пальцев», подвывиха хрусталика, деформированной грудной клетки, аневризмы аорты, высокого свода стопы. При синдроме «голубых склер» у человека наблюдаются голубая окраска склер, ломкость костей и пороки развития сердца.

При плеiotропии, вероятно, наблюдается недостаточность ферментов, активных в нескольких типах тканей или в одной, но широко распространенной. В основе синдрома Марфана, по-видимому, лежит один и тот же дефект развития соединительной ткани.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ

Отклонение от законов Менделя вызывают и различные виды взаимодействия генов (за исключением полного доминирования). Взаимодействие генов обусловлено наличием геномного уровня организации наследственного материала.

Различают взаимодействия аллельных и неаллельных генов.

#### Взаимодействие аллельных генов

Взаимодействие генов одной аллели называется *внутриаллельным*. Выделяют следующие его виды: 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 неотличимы фенотипически. Например, ген желтого цвета семян гороха полностью подавляет ген зеленой окраски, ген карего цвета глаз у человека подавляет ген голубой их окраски.

При **неполном доминировании** (промежуточном наследовании) доминантный ген не полностью подавляет проявление рецессивного гена. У гибридов первого поколения наблюдается промежуточное наследование, а во вто-

ром 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.

При скрещивании гибридов первого поколения (с розовыми цветками) между собой во втором поколении получим соотношение по фенотипу 1:2:1. Доминантные гомозиготы (AA) будут иметь красную окраску цветков, гетерозиготы (Aa) — розовую, а рецессивные гомозиготы (aa) — белую.

	Красные цветки	Белые цветки		Розовые цветки	Розовые цветки
P	AA × aa		P (F <sub>1</sub> )	Aa × Aa	
G	(A) (a)		G	(A) (a) (A) (a)	
F <sub>1</sub>	Aa — Розовые цветки		F <sub>2</sub>	AA Aa Aa aa	
				Розовые цветки	
				Красные цветки	Белые цветки

Такое явление можно объяснить *дозой гена*. Доминантный ген (A) детерминирует синтез красного пигмента, при наличии его рецессивного аллеля (a) пигмент не образуется (гомозиготы aa — белые). У доминантных гомозигот (AA) два активных гена детерминируют синтез большого 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 жизнеспособ-

ность, а гетерозиготы (Aa) живут дольше и более плодовиты, чем доминантные гомозиготы. Такое явление можно объяснить взаимодействием продуктов генной активности.

При **кодоминировании** гены одной аллельной пары равнозначны, ни один из них не подавляет действия другого; если они оба находятся в генотипе, то оба проявляют свое действие. Типичным примером кодоминирования является наследование групп крови человека по АВ0-системе (группа АВ) и MN-системе (группа MN). Четыре группы крови человека по АВ0-системе обусловлены наследованием трех аллелей одного гена:  $J^0$ ,  $J^A$  и  $J^B$  (пример множественного аллелизма, см. ниже). При этом I(0) группа крови обусловлена рецессивным геном  $J^0$ , II(A) — геном  $J^A$ , III(B) — геном  $J^B$ , а IV(AB) — генами  $J^A$  и  $J^B$  одновременно. Рецессивный ген  $J^0$  не детерминирует синтез специфических белков (антигенов) в эритроцитах. Ген  $J^A$  доминантен по отношению к гену  $J^0$  и детерминирует синтез в эритроцитах антигена А. Ген  $J^B$  доминантен по отношению к гену  $J^0$  и детерминирует синтез в эритроцитах антигена В. Одновременное присутствие в эритроцитах генов  $J^A$  и  $J^B$  обуславливает наличие в них антигенов А и В (IV группа крови). Таким образом, гены  $J^A$  и  $J^B$  не подавляют друг друга. Они являются равноценными — кодминантными.

Кодоминирование имеет место и при наследовании у человека групп крови по системе MN. Эта система обусловлена наличием двух аллелей —  $L^M$  и  $L^N$ . Ген  $L^M$  обуславливает наличие в эритроцитах человека антигена М (группа крови М), а ген  $L^N$  — антигена N (группа крови N). Одновременное присутствие в генотипе обеих аллелей обуславливает наличие в эритроцитах обоих антигенов М и N (группа крови MN).

Своеобразные внутриаллельные взаимодействия наблюдаются в случаях *множественных аллелей*. Множественными называются аллели, которые представлены в популяции более чем двумя аллельными состояниями. Они возникают в результате многократного мутирования одного и того же локуса хромосомы. В этих случаях помимо доминантного и рецессивного генов появляются

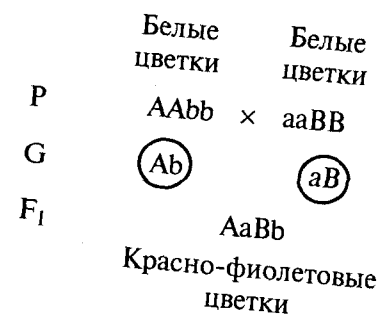
еще и промежуточные аллели, которые по отношению к доминантному ведут себя как рецессивные, а по отношению к рецессивному — как доминантные. У кроликов сплошная темная окраска шерсти обусловлена доминантным геном А, животные с белой шерстью — гомозиготы рецессивные (aa). Сплошная серая окраска (шиншилловая) проявляется у гомозиготных организмов по гену  $a^{ch}$ , а гималайская (основная масть белая, а кончики ушей, лап, хвоста и носа окрашены) — у гомозигот  $a^h$ . Ген А доминантен по отношению ко всем аллелям, ген  $a^{ch}$  рецессивен по отношению к гену А, но доминантен по отношению к гену  $a^h$  и а; ген  $a^h$  рецессивен по отношению к генам А и  $a^{ch}$ , но доминантен по отношению к гену а. Кратко это можно записать следующим образом:  $A > a^{ch} > a^h > a$ .

К разновидностям внутриаллельного взаимодействия генов относится и **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 из функции в одних клетках материнской X-хромосомы, 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 признака. Так, при скрещивании двух рас душистого горошка с белыми цветками получаются гибриды, имеющие красно-фиолетовые цветки:



Механизм этого явления можно представить следующим образом (рис. 38). Синтез красно-фиолетового пигмента идет в два этапа. На первом этапе вещество А под действием активной формы фермента ( $\Phi_1$ ), синтез которого детерминируется геном А (ген а кодирует неактивную форму фермента), превращается в вещество В. Вещество В под действием другого активного фермента ( $\Phi_2$ ), синтез которого детерминируется геном В (ген в кодирует неактивную форму фермента), превращается в красно-фиолетовый пигмент (П). Родительские формы душистого горошка белые потому, что у первого родителя вещество А превращается в вещество В (есть активная форма фермента  $\Phi_1$ ), но вещество В не превращается в пигмент, так как нет активной формы фермента  $\Phi_2$ . У второго родителя вещество В превращалось бы в пигмент (наличие гена В), но нет гена А, который детерминирует синтез его предшественника.

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.

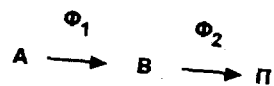


Рис. 38. Схема взаимодействия генов при комплементарности (объяснение в тексте)

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 хромосомах (один — во второй, второй — в пятой хромосоме).

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

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). У кур доминантный ген С детерминирует синтез пигмента, а доминантная аллель другого гена I является его супрессором, и куры с генотипом С-I- имеют белое оперение.

У человека описан «бомбейский феномен» в наследовании групп крови по АВ0-системе. У женщины, получившей от матери аллель J<sup>B</sup>, фенотипически определялась I(0) группа крови. При детальном исследовании было установлено, что действие гена J<sup>B</sup> (синтез в эритроцитах антигена В) 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** доминантные гены из разных аллельных пар усиливают проявление одного и того же признака. Полимерные гены принято обозначать одной буквой латинского алфавита с цифровыми индексами, например A<sub>1</sub>A<sub>1</sub>A<sub>2</sub>A<sub>2</sub>а<sub>3</sub>а<sub>3</sub> и т. д. Признаки, детерминируемые полимерными генами, называются *полигенными*. Таким образом наследуются многие количественные и некоторые

качественные признаки у животных и человека: 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 значительно 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 имеют промежуточную пигментацию и являются гетерозиготами. При вступлении в брак мулатов возможно рождение как белых, так и темнокожих детей. 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 одной хромосоме на близком расстоянии (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 (общий баланс генов одинаковый). Однако у лиц с первой комбинацией генов образуется много антигена Е и мало антигена С, а у лиц со второй комбинацией аллелей — наоборот.

рот, мало антигена Е и много — С. Вероятно, близкое соседство аллели Е с аллелью С (первый случай) снижает функциональную активность последней.

### СЦЕПЛЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

У. Сэттон и Р. Пеннет в 1908 г. обнаружили отклонения от свободного комбинирования признаков согласно третьему закону Менделя. В 1911—1912 гг. Т. Морган с соавторами описали **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 гомозиготных особей с серым телом и нормальными крыльями с особями с черным телом и короткими крыльями получено единообразие первого поколения, особи которого имели доминантные признаки:

Ген	Фен
B	серое тело
b	черное тело
V	нормальные крылья
v	короткие крылья

P BBVV × bbvv  
G (BV) (bv)  
F<sub>1</sub> BbVv

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

(I) P bbvv × BbVv  
G (bv) (BV) (bv)  
F<sub>1</sub> BbVv bbvv  
50% 50%

(II) P BbVv × bbvv  
G (BV) (Bv) (bV) (bv) (bv)  
F<sub>1</sub> BbVv Bbvv bbVv bbvv  
41,5% 8,5% 8,5% 41,5%

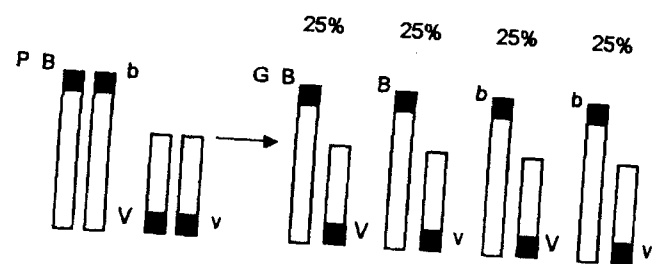


Рис. 39. Схема свободного комбинирования генов (объяснение в тексте)

При свободном комбинировании генов согласно третьему закону Менделя в поколении должны были появиться мухи четырех разных фенотипов (по 25%). Это можно пояснить схемой (рис. 39).

При первом скрещивании (I) 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. Объяснить это явление можно схемой (рис. 40).

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 четыре, а только два типа гамет, и потомки будут иметь такое же сочетание признаков, что и родители. В данном случае сцепление будет полным.

Рис. 40. Схема образования гамет при полном сцеплении (объяснение в тексте)

При изучении результатов второго скрещивания (II) было обнаружено нару-

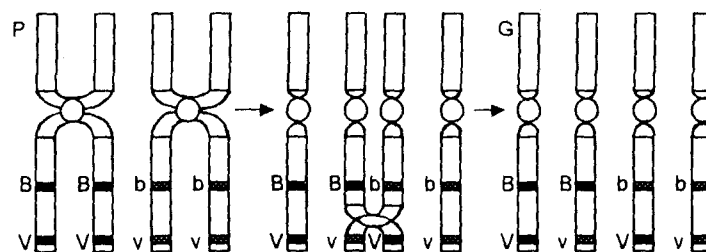


Рис. 41. Схема образования гамет при кроссинговере (объяснение в тексте)

шение полного сцепления генов. Если взять дигетерозиготную самку мухи дрозофилы и скрестить ее с рецессивным самцом, то получается 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. В этом случае сцепление оказывается неполным, т. е. происходит перекombинация генов, локализованных в одной хромосоме. Это объясняется *кроссинговером* — обменом участками гомологичных хромосом в процессе их *конъюгации* 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. 41). Сила сцепления между генами (частота кроссинговера) зависит от расстояния между ними: чем больше расстояние, тем меньше силы сцепления и тем чаще может происходить кроссинговер. Расстояние между генами определяется по проценту кроссинговера. За единицу расстояния принимается одна *морганида* (в честь Моргана), которая равна 1% кроссинговера.

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.

Итак, если исследуемые гены расположены в разных парах хромосом, происходит их свободное комбинирование согласно третьему закону Менделя. При анализирующем скрещивании мы получим 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 кроссинговера не происходит, то гибридные формы не образуются и потомки будут иметь такое же сочетание признаков, как у родителей. Кроссинговер при образовании гамет происходит у большинства растений и животных, за исключением самца мухи дрозофилы и самки тутового шелкопряда.

Для того чтобы показать, что гены А и В расположены в разных хромосомах, применяют следующую запись:  $\frac{A}{a} \frac{B}{b}$  (двумя параллельными черточками обозначают одну пару гомологичных хромосом). Запись  $\frac{AB}{ab}$  показывает, что гены А и В находятся в одной хромосоме.

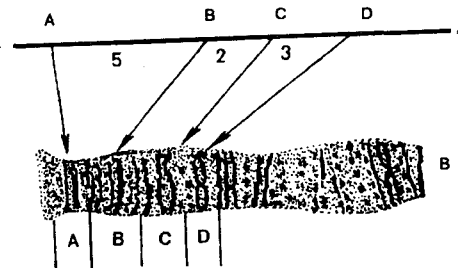
Гены, локализованные в одной хромосоме, передаются вместе (сцепленно) и составляют одну *группу сцепления*. Так как в гомологичных хромосомах локализованы аллельные гены, то группу сцепления составляют две гомологичные хромосомы и количество групп сцепления равно количеству пар хромосом (или гаплоидному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

Основные положения **хромосомной теории наследственности** (Т. Морган с соавт., 1911) сводятся к следующему.

- Гены расположены в хромосомах в линейном порядке в определенных локусах. Аллельные гены занимают одинаковые локусы в гомологичных хромосомах.

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

Рис. 42. Схема генетической (А) и цитологической (В) карт хромосом (объяснение в тексте)



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

- Процент кроссинговера пропорционален расстоянию между генами. 1 морганида — единица расстояния — равна 1% кроссинговера.

Зная расстояние между генами, можно построить карту хромосомы.

*Генетическая карта* хромосомы представляет собой отрезок прямой, на котором схематично обозначен порядок расположения генов и указано расстояние между ними в морганидах. Она строится на основе результатов анализирующего скрещивания (рис. 42).

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

*Картирование хромосом человека* связано с определенными трудностями и производится с использованием методов гибридизации соматических клеток и ДНК. В настоящее время во многих странах разрабатывается единая международная программа «Геном человека», и уже выяснена локализация многих сотен генов (около 75% генома, 1995 г., см. приложение). Дальнейшее картирование хро-

мосом человека будет иметь не только важное познавательное, но и практическое значение: станет возможным с помощью методов генной инженерии проводить профилактику и лечение многих наследственных болезней.

## Глава 5

### ИЗМЕНЧИВОСТЬ

**Изменчивость** — свойство, противоположное наследственности; это способность живых систем приобретать новые признаки (морфологические, физиологические, биохимические) и особенности индивидуального развития (рис. 43).

Генетическая информация определяет потенции развития свойств и признаков организма, которые реализуются в определенных условиях среды. Одна и та же наследственная информация в разных условиях проявляется по-разному. Примером могут служить однояйцевые близнецы, воспитываемые в разных семьях. Действие низкой температуры на участки тела гималайских кроликов и сиамских кошек вызывает появление на них темной шерсти. Следовательно, наследуется не готовый признак, а определенный тип реакции на воздействия внешней среды.

Степень фенотипического проявления данного гена называется *экспрессивностью*. Она зависит от факторов внешней среды и влияния других генов.

Частота проявления гена называется *пенетрантностью*. Пенетрантность выражается в процентном отношении числа особей, имеющих данный признак, к числу особей, имеющих данный ген.

Различная степень пенетрантности и экспрессивности генов имеет большое значение для медицинской генетики. Отягощенная наследственность, наследственная предрасположенность к заболеванию не обязательно должны проявиться.

**Фенокопия** — это явление, когда признак под действием факторов внешней среды изменяется и копирует при-

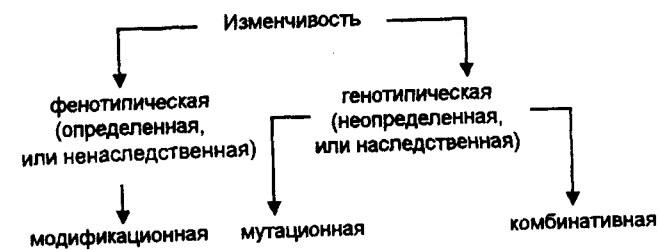


Рис. 43. Классификация типов изменчивости

знаки другого генотипа. Например, многократный прием алкоголя в течение беременности может привести к развитию алкогольной эмбриопатии — комплексу нарушений развития зародыша, копирующего некоторые наследственные синдромы множественных наследственных пороков (синдром Дубовица, болезнь Дауна и др.).

**Генокопия** — это одинаковое фенотипическое проявление мутаций разных генов. Примером генокопии могут служить различные виды гемофилии, клинически проявляющиеся понижением свертываемости крови, которые связаны с недостаточностью восьмого или девятого факторов свертывающей системы (гемофилия А и В соответственно).

### МОДИФИКАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

**Модификационная изменчивость** — это изменчивость фенотипа без изменения генотипа. Она происходит при непосредственном воздействии факторов внешней среды на ферментативные реакции, протекающие в организме, и носит адаптивный (приспособительный) характер. Например, у одного растения водяного лютика листья имеют разнообразную форму: под водой — стреловидные, на границе воды и воздуха — рассеченные, над водой — в виде сплошной пластинки; монозиготные близнецы могут иметь фенотипические различия, если живут в различных условиях среды. Так как при модификациях не происходит изменения генетического материала, то эта форма изменчивости является ненаследственной. Дарвин называл ее определенной (предсказуемой, или групповой),



потому что особи одного вида в одинаковых условиях существования изменяются однотипно.

Границы модификационной изменчивости называются *нормой реакции*, которая определяется генотипом. Она может быть *узкой*, когда признак изменяется незначительно (например, жирность молока) и *широкой*, когда признак изменяется в широких пределах (например, количество молока).

### КОМБИНАТИВНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

**Комбинативная изменчивость** обусловлена перекombинацией генов родителей без изменения структуры генетического материала. Механизмы ее следующие: 1) независимое расхождение хромосом и хроматид при мейозе; 2) рекомбинация генов при кроссинговере; 3) случайное сочетание гамет при оплодотворении. Например, если у родителей I и IV группы крови, то у детей может быть либо II, либо III группы.

$$\begin{array}{lcl} P & J^0 J^0 & \times J^A J^B \\ G & (J^0) & (J^A) (J^B) \\ F_1 & J^A J^0 & J^B J^0 \end{array}$$

Разновидностью комбинативной изменчивости является *гетерозис* — повышение жизнеспособности и увеличение массы при гибридизации различных пород, сортов и даже видов. Явление «гибридной силы» объясняется переходом большинства генов в гетерозиготное состояние, что увеличивает разнообразие белков организма и способствует его лучшей приспособленности к изменяющимся условиям среды.

### МУТАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

**Мутация** — это скачкообразное изменение генетического материала под влиянием факторов внешней или внутренней среды.

Процесс образования мутаций называется *мутагенезом*, а факторы, вызывающие мутации, — *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 ионизирующих), температура, влажность и др. Механизмы их действия: 1) нарушение структуры генов и хромосом; 2) образование свободных радикалов, вступающих в химическое взаимодействие с ДНК; 3) разрывы нитей ахроматинового веретена деления; 4) образование димеров — соединение между собой («сшивки») соседних пиримидиновых оснований одной цепи ДНК (Т-Т, Т-Ц) и др.

К *химическим мутагенам* относятся: а) природные органические и неорганические вещества (нитриты, нитраты, алкалоиды, гормоны, ферменты и др.); б) продукты промышленной переработки природных соединений — угля, нефти; в) синтетические вещества, ранее не встречавшиеся в природе (пестициды, инсектициды, пищевые консерванты); г) лекарственные препараты, которые могут вызывать у человека 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) ингибирование синтеза предшественников нуклеиновых кислот и др.

К *биологическим мутагенам* относятся: а) невирусные паразитарные агенты (микоплазмы, бактерии, риккетсии); б) вирусы (краснухи, кори, гриппа); в) продукты метаболизма паразитов (токсоплазмы, кошачьего сосальщика, трихинеллы). Механизм их действия: 1) невирусные и



вирусные агенты — причина инфекционного мутагенеза; они нарушают течение митоза, вызывают разрывы хромосом и хроматид, встраивают свою ДНК в ДНК клеток хозяина; 2) продукты жизнедеятельности паразитов — возбудителей болезней действуют как химические мутагены.

*Супермутагены* — это факторы (чаще химической природы), повышающие частоту мутаций в сотни — десятки тысяч раз (например, колхицин, этиленмин, иприт).

*Антимутагены* (например, антиоксиданты, сульфаниламиды) снижают частоту мутаций. Они используются как радиопротекторные препараты.

### КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ

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 у организмов, различные виды естественных излучений. *Индукцированные* мутации — результат направленного воздействия определенных мутагенных факторов. Так, впервые в 1925 г. Г. А. Надсон и Г. С. Филиппов получили мутации у дрожжей под действием ионизирующей радиации.

По мутировавшим клеткам мутации подразделяются на гаметические (генеративные) и соматические. *Гаметические* мутации происходят в половых клетках, передаются по наследству при половом размножении (гемофилия, фенилкетонурия). *Соматические* мутации происходят в соматических клетках, проявляются у самой особи (разный цвет глаз, белая прядь волос, опухоли) и передаются по наследству только при вегетативном размножении.

По исходу для организма мутации бывают: *отрицательные*, или *летальные*, — несовместимые с жизнью (например, отсутствие головного мозга) и *полуметальные* — снижающие жизнеспособность организма (например, болезнь Дауна); *нейтральные* — существенно не влияющие

на процессы жизнедеятельности (например, веснушки); *положительные* — повышающие жизнеспособность (например, появление четырехкамерного сердца). Последние возникают редко, но имеют большое значение для прогрессивной эволюции.

По изменениям генетического материала мутации подразделяют на геномные, хромосомные и генные.

### Геномные мутации

*Геномные мутации* обусловлены изменениями числа хромосом. К ним относятся полиплоидия, гаплоидия и анеуплоидия. Аномалии числа хромосом могут быть вызваны разными причинами. Наиболее часто геномные мутации являются следствием: 1) нерасхождения хромосом, когда две или несколько гомологичных хромосом остаются соединенными вместе и в анафазу отходят к одному полюсу; 2) анафазного отставания, когда одна или несколько хромосом в процессе анафазного движения остаются от других. Реже причиной геномных мутаций является полиплоидизация.

*Полиплоидия* — это кратное гаплоидному увеличение числа хромосом ( $3n$ ,  $4n$ ,  $5n$ , ...). Полиплоидия, как правило, используется в селекции растений и приводит к повышению урожайности. У млекопитающих и человека это летальные мутации.

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

*Анеуплоидия* — некрatное гаплоидному уменьшение или увеличение числа хромосом ( $2n+1$ ,  $2n+2$ ,  $2n-1$  и т. д.). Разновидности анеуплоидии: а) *трисомия* — три гомологичные хромосомы в кариотипе, например при синдроме Дауна (трисомия по 21-й хромосоме); б) *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.

*Нулисомия* — отсутствие пары хромосом (летальная мутация), у человека неизвестна.  
Геномные мутации всегда проявляются фенотипически и легко обнаруживаются цитогенетическими методами.

### Хромосомные мутации

**Хромосомные мутации** (абберации) обусловлены изменением структуры хромосом. Они могут быть внутрихромосомными и межхромосомными.

К внутрихромосомным мутациям относятся перестройки внутри одной хромосомы.

**Делеция** (нехватка) — отсутствие части хромосомы. Выделяют нехватки терминальных и средних участков (рис. 44). Делеция практически любой части хромосом

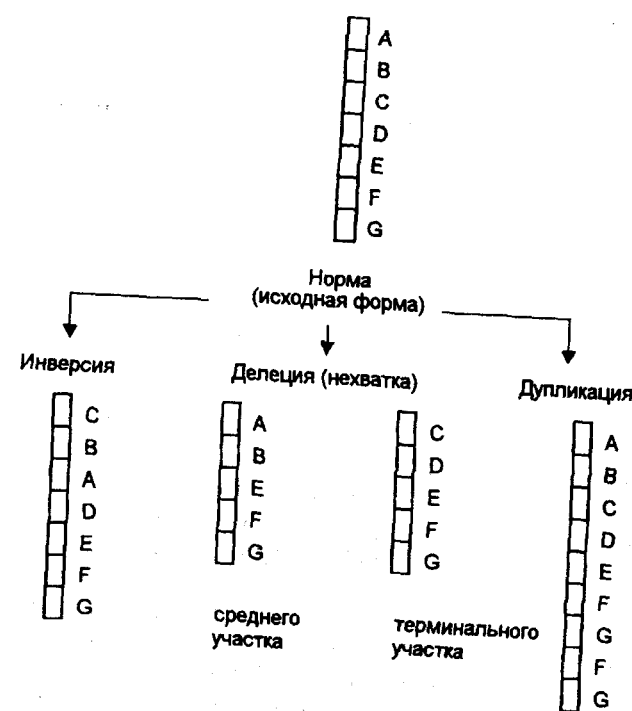


Рис. 44. Схема внутрихромосомных аббераций

может нарушить эмбриональное развитие и проявиться множественными врожденными пороками. Например, делеция участка короткого плеча 5й (5p-) хромосомы у человека приводит к развитию синдрома «кошачьего крика» (недоразвитие гортани, резкое снижение интеллекта, пороки сердца и др.). При делеции терминальных участков обоих плеч хромосомы (удаляются теломеры) часто наблюдается замыкание оставшейся структуры в кольцо — образование **кольцевых хромосом** (рис. 45).

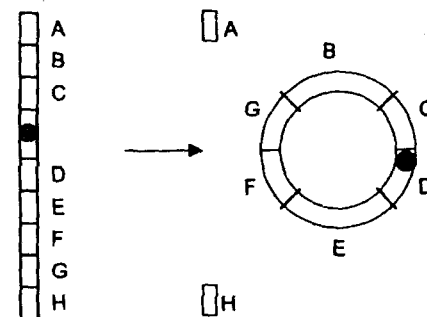


Рис. 45. Схема формирования кольцевых хромосом и фрагментов

**Дупликация** (порциальная трисомия) — удвоение участка хромосомы. Примером может служить синдром трисомии по короткому плечу девятой хромосомы 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.

Межхромосомные перестройки происходят между негомологичными хромосомами.

**Транслокация** — это обмен сегментами между негомологичными хромосомами. Различают *реципрокные* транслокации, когда две хромосомы обмениваются сегментами (рис. 46); *нереципрокные*, когда сегменты одной хромосомы переносятся на другую (рис. 47), и *робертсоновские*, когда две акроцентрические хромосомы соединяются своими центромерными районами (рис. 48). Иногда может происходить поперечный, а не продольный, как обычно, разрыв хроматид в области центромер; в этом случае образуются **изохромосомы** (рис. 49), представляющие собой зеркальное отображение двух одинаковых плеч (длинных или коротких).



Рис. 46. Схема реципрокной транслокации



Рис. 47. Схема нереципрокной транслокации



Рис. 48. Схема робертсоновской транслокации

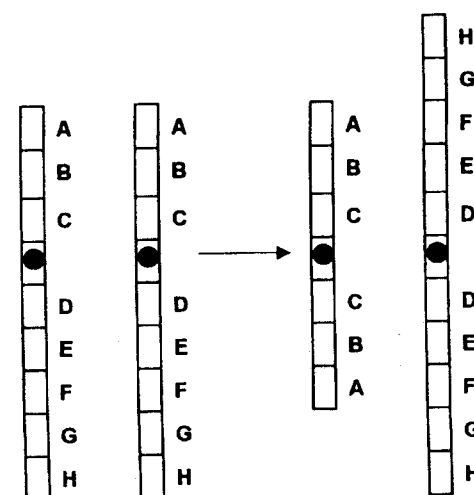


Рис. 49. Схема образования изохромосом

Нехватки (частичные моносомии) и дупликации (частичные трисомии) всегда проявляются фенотипически, так как изменяется набор генов и нарушается регуляция их активности в процессе эмбриогенеза. Инверсии и транслокации фенотипически проявляются не всегда; они могут быть сбалансированными, когда не происходит ни увеличения, ни уменьшения генетического материала и сохраняется общий баланс генов в геноме. При инверсиях и транслокациях затрудняется конъюгация гомологичных хромосом, что может служить причиной нарушения распределения генетического материала между дочерними клетками.

Хромосомные aberrации выявляются цитогенетическими методами с помощью специальной дифференциальной окраски хромосом.

#### Генные мутации

**Генные (точковые) мутации**, или трансгенации, связаны с изменениями структуры гена (молекулы ДНК). Генные мутации могут затрагивать как структурные, так и функциональные гены.

#### Изменения структурных генов

«Сдвиг рамки считывания» — вставка или выпадение пары или нескольких пар нуклеотидов. Например, исходный порядок нуклеотидов — АГГАЦТЦГА..., а после вставки нуклеотида — ААГГАЦТЦГА...; в зависимости от места вставки или выпадения нуклеотидов изменяется меньшее или большее число кодонов.

**Транзиция** — замена оснований: пуринового на пуриновое или пиримидинового на пиримидиновое, например:  $A \rightleftharpoons G$ ,  $C \rightleftharpoons T$ ; при этом изменяется тот кодон, в котором произошла транзиция.

**Трансверсия** — замена пуринового основания на пиримидиновое или пиримидинового на пуриновое, например:  $A \rightleftharpoons C$ ,  $G \rightleftharpoons T$ ; изменяется тот кодон, в котором произошла трансверсия.

Изменения структурных генов приводят к *мисценс-мутациям* — изменению смысла кодонов и образованию

других белков и к *нонсенс-мутациям* — образованию «бессмысленных» кодонов (УАА, УАГ, УГА), не кодирующих аминокислоты (терминаторы, определяющие окончание считывания).

#### Изменения функциональных генов

Белок-репрессор изменен и «не подходит» к гену-оператору — «ключ не входит в замочную скважину»: структурные гены работают постоянно (белки, закодированные в данном транскриптоне, синтезируются все время).

Белок-репрессор плотно «присоединяется» к гену-оператору и не снимается индуктором — «ключ не выходит из замочной скважины»: структурные гены постоянно не работают (белки не синтезируются).

**Нарушается чередование репрессии и индукции**: при отсутствии индуктора специфический белок синтезируется, а при его наличии — не синтезируется. Вышеназванные нарушения работы транскриптонов связаны с мутациями гена-регулятора или гена-оператора.

Генные мутации в большинстве случаев проявляются фенотипически и являются причиной нарушения обмена веществ (генных болезней), частота проявления которых в популяциях человека 1—2%. Они выявляются биохимическими методами.

Примерами генных мутаций у человека могут быть фенилкетонурия, серповидноклеточная анемия, миопатия Дюшенна (см. гл. 10).

#### УСТОЙЧИВОСТЬ И РЕПАРАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

**Устойчивость генетического материала** обеспечивается: диплоидным набором хромосом; двойной спиралью ДНК; избыточностью (избыточностью) генетического кода; повтором некоторых генов; репарацией нарушений структуры ДНК.

**Репарация генетического материала** — это внутриклеточный процесс, обеспечивающий восстановление поврежденной структуры молекулы ДНК. Нарушения структуры молекулы ДНК могут быть вызваны повреждениями

азотистых оснований, разрывом одной или двух нитей молекулы, сшивками нитей ДНК, сшивками «ДНК-гистон». Различают *дорепликативную* (до удвоения молекулы ДНК), *репликативную* (в процессе удвоения) и *пострепликативную* (после удвоения) репарацию.

Впервые возможность репарации молекулы ДНК была установлена в 1948 г. А. Кельнером с соавторами. К. Руперт (1962) описал один из способов репарации — фото-реактивацию. Было установлено, что при ультрафиолетовом облучении фагов, бактерий и простейших наблюдается резкое снижение их жизнеспособности. Однако их выживаемость 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 ферменты, разрушающие 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», и далее в синтезе и вставке нового фрагмента с участием четырех групп ферментов. Темновая репарация протекает в 4 стадии (рис. 50):

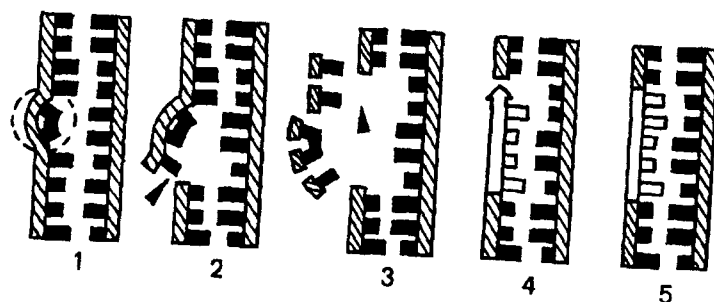


Рис. 50. Схема темновой репарации молекулы ДНК:  
1 — поврежденная молекула ДНК, 2 — эндонуклеаза разрезает поврежденную цепь ДНК, 3 — экзонуклеаза вырезает поврежденный участок, 4 — ДНК-полимераза синтезирует новый фрагмент ДНК, 5 — лигаза его «сшивает»

- 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.

Принципиально доказана возможность репарации молекулы ДНК при повреждении обеих ее нитей. При этом информация может быть получена с и-РНК с помощью фермента ревертазы.

Нарушение процессов репарации приводит к ряду заболеваний. У больных *пигментной ксеродермой* под действием солнечного света появляются веснушки, наблюдается расширение капилляров, ороговение эпидермиса, поражение глаз, развитие злокачественных опухолей кожи. При *анемии Фанкони* наблюдается недостаточность функций костного мозга, приводящая к снижению содержания всех клеток крови и гиперпигментации.

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

В настоящее время установлено, что при **канцерогенезе** — образовании опухолей изменения происходят на молекулярно-генетическом уровне и затрагивают механизмы, отвечающие за размножение, рост и дифференцировку клеток.

Хронологически можно выделить несколько теорий (концепций) канцерогенеза.

**Мутационная концепция.** Впервые Г. де Фриз (1901) высказал предположение о том, что опухоли — это результат мутаций соматических клеток. Т. Бовери (1914) считал, что в основе канцерогенеза лежат геномные или хромосомные мутации. В дальнейшем было показано, что процесс канцерогенеза может происходить без структурных изменений в геноме, а обнаруживаемые в опухолевых клетках хромосомные и геномные мутации являются следствием перерождения клеток.

**Эпигеномная концепция.** Ю. М. Оленов (1967) и А. Ю. Броновицкий (1972) считали, что в основе превращения нормальной клетки в опухолевую лежат стойкие нарушения регуляции генной активности, т. е. повреждаются функциональные гены.

**Вирусно-генетическая концепция.** Еще в 1911 г. Ф. Раус впервые показал, что вирусы являются причиной саркомы кур. Затем была установлена вирусная природа некоторых других опухолей (лейкозов у кур, мышей и крыс, бородавок у человека и кроликов). Л. А. Зильбер (1944—1968) считал вирусы универсальной причиной злокачественного роста. Мутагены и канцерогены стимулируют активность вирусов, их геном включается в ДНК клетки и изменяет ее свойства.

**Концепция онкогена.** Р. Хюбнер (1969) и Г. И. Абелев (1975) объединили вторую и третью концепции. ДНК клеток каждого организма содержит *онкогены* в неактивном (репрессированном) состоянии в форме *протоонкогенов*. Протоонкогены могут быть получены от предков, либо внесены интегративным вирусом и длительное время находятся в неактивном состоянии. Изменение активности протоонкогенов может вызвать их мутация, внесение в клетку активного промотора вируса и т. д. Они преобразуются в онкогены, которые детерминируют синтез трансформирующих белков, превращающих нормальную клетку в опухолевую.

Так как опухолевые клетки содержат специфические для них белки, они подвергаются элиминации из организма иммунной системой. Развитие опухолей происходит, как правило, при нарушении функций этой системы. Косвенным подтверждением этого в определенной мере является значительное увеличение частоты опухолей в пожилом возрасте.

## Глава 6

### БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА ПОЛА

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛА, ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ПОЛОВЫЕ ПРИЗНАКИ

**Пол** — это совокупность морфологических, физиологических, биохимических, поведенческих и других признаков организма, обуславливающих репродукцию. Признаки пола присущи всем живым организмам, даже бактериям имеют генетические и биохимические признаки пола.

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 более или менее сформированы к моменту появления организма на свет.

**Вторичные половые признаки** не принимают непосредственного участия в репродукции, но способствуют встрече особей разного пола. Они зависят от первичных половых 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, особенности поведения, особые пахучие железы, пение и особенности оперения у птиц и др.

Соматические признаки особей, обусловленные полом, подразделяются на три категории: 1) ограниченные полом, 2) контролируемые полом и 3) сцепленные с половыми хромосомами.

Развитие *ограниченных полом* признаков обусловлено генами, расположенными в аутосомах обоих полов, 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 (лактация у женщин) и некоторые болезни (например, ген подагры проявляется только у мужчин и пенетрантность его составляет 20%, а у женщин он вообще не проявляется). Такое явление обусловлено воздействием соответствующих половых гормонов.

Развитие *контролируемых полом* признаков обусловлено генами, расположенными также в аутосомах обоих полов, но степень и частота их проявления (экспрессивность и пенетрантность) разная у особей разного пола. Это особенно заметно проявляется у гетерозигот, у которых происходит сдвиг доминантности, например, ген нормального роста волос (A) и облысения (a) у человека. Если вступают в брак две гетерозиготы, то получим:

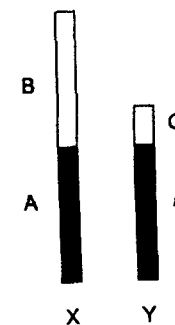
P	Aa	×	Aa
G	(A) (a)		(A) (a)
F <sub>1</sub>	AA Aa Aa aa		
♀	норма облысение		
♂	норма облысение		

Доминантные гомозиготы (женщины и мужчины) не лысеют. Гомозиготы рецессивные (женщины позже, мужчины раньше — лысеют). Гетерозиготы: женщины не лысеют, мужчины лысеют (несколько позже, чем гомозиготы). Изменение доминантности гена обусловлено влиянием половых гормонов.

#### ГОНОСОМНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

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 гомологичные участки, содержащие аллельные гены. 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. 51). Признаки, развитие которых детерминируют гены, расположенные в негомологичном участке X-хромосомы, назы-

Рис. 51. Схема гомологичных и негомологичных участков половых хромосом человека (объяснение в тексте)



ваются *X-сцепленными* (сцепленными с полом). Таких признаков для человека описано около 200. Например, нормальное цветовое зрение и дальтонизм, нормальное свертывание 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, роста волос в наружных слуховых проходах и на ушных раковинах, средних фалангах пальцев рук и др.

#### ТЕОРИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛА

У большинства животных и растений пол определяется генетически в момент оплодотворения. При исследовании кариотипов многих животных было установлено, что у женского организма каждая хромосома имеет парную (идентичную по размерам, морфологии и содержанию генов), а у мужских организмов имеются две непарные хромосомы, которые резко отличаются по величине, морфологии и заключенной в них генетической информации. При дальнейшем исследовании было показано, что эти непарные хромосомы и определяют пол организма. Их назвали *половыми хромосомами*, или *гетерохромосомами*, в отличие от остальных — *аутосом*. Большую из непарных хромосом, одинаковую у мужского и женского организ-

мов, обозначили *X-хромосомой*, а меньшую, имеющуюся только у мужских организмов, — *Y-хромосомой*.

**Хромосомная теория пола К. Корренса (1907).** Суть ее заключается в том, что пол будущего потомка определяется сочетанием половых хромосом в момент оплодотворения. Пол, имеющий одинаковые половые хромосомы, называют *гомогаметным*, так как он дает один тип гамет, а имеющий

P XX × XY  
G (X) (X) (Y)  
F<sub>1</sub> XX XY

разные — *гетерогаметным*, так как он образует два типа гамет. У человека, всех млекопитающих, мухи дрозофилы гомогаметный пол женский, а гетерогаметный — мужской. У птиц и бабочек — наоборот: гомогаметный пол мужской (ZZ), гетерогаметный — женский (ZW). У кузнечиков и саранчи женский пол имеет две X-хромосомы, а мужской — одну (XO).

**Балансовая теория пола К. Бриджеса (1922).** При изучении наследования пола у мухи дрозофилы было установлено, что самцы могут иметь разные наборы половых хромосом XY и XO (самцы с XO имеют все признаки мужского пола, но они стерильны, так как только в Y-хромосоме содержатся гены, необходимые для нормального течения сперматогенеза). Из этого был сделан вывод, что Y-хромосома у мухи дрозофилы не имеет существенного значения для определения мужского пола. Были получены особи с разнообразными сочетаниями числа X-хромосом и наборов аутосом (A) и изучен их пол:

- 2X : 2A — нормальные самки;
- 1X : 2A — нормальные самцы;
- 3X : 2A — сверхсамки, гипертрофированы признаки женского пола, бесплодны;
- 1X : 3A — сверхсамцы, гипертрофированы признаки мужского пола, бесплодны;
- 2X : 3A — интерсексы, имеют признаки обоих полов, бесплодны.

Пол в данном случае определяется не половыми хромосомами, а отношением (балансом) числа X-хромосом и

количества наборов аутосом. Если это отношение равно 1:1, развиваются нормальные самки, если 1:2 — развиваются нормальные самцы. Чем больше в кариотипе X-хромосом, тем более выражены признаки женского пола; чем больше наборов аутосом, тем резче проявляются признаки мужского пола. При отношении 1:1,5 (2X:3A) развиваются признаки обоих полов. Вероятно, гены, детерминирующие развитие женского пола, у дрозофилы локализованы преимущественно в X-хромосоме, а мужского — в аутосомах (за исключением генов, регулирующих сперматогенез).

#### ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ПОЛА В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ

Процесс дифференцировки признаков пола связан с периодом эмбрионального развития. Формирование закладки половой железы, внутренних и наружных половых органов происходит до 4-й недели эмбриогенеза. На начальном этапе оно обеспечивается одной X-хромосомой, поэтому идет одинаково у эмбрионов с хромосомными наборами 46,XX; 46,XY; 45,XO и эмбрионы анатомически нейтральны.

Зародышевые клетки возникают у раннего эмбриона из зачатка первичной гонады (половой складки). Первичные зародышевые клетки у человека можно обнаружить на 3-й неделе эмбрионального развития в эктодерме желточного мешка. Затем под влиянием хемотаксиса они мигрируют в половую складку, где участвуют в образовании недифференцированной гонады, которая впоследствии развивается в яичники или семенники.

Основная *дифференцировка закладок* в половые железы и половые органы у эмбриона и плода происходит с 4-й по 12-ю неделю внутриутробного развития и на этом этапе полностью зависит от второй половой хромосомы. Присутствие второй X-хромосомы стимулирует развитие первичных половых клеток в ооциты и определяет развитие яичников и всей половой системы по женскому типу.

Развитие первичных половых закладок в направлении мужского пола определяется присутствием в наборе Y-хромосомы. При этом первичные половые клетки начи-



нают дифференцироваться в сперматциты и образуются семенники и соответствующие наружные половые органы.

При отсутствии второй половой X- или Y-хромосомы гонады не дифференцируются, на их месте у родившегося организма находят соединительнотканые тяжи. Внутренние и наружные половые органы сохраняют женский тип, но остаются недоразвитыми.

### ВАРИАЦИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛА

Пол организма, как и любой признак, развивается под влиянием как генотипа, так и факторов внешней среды. Для различных организмов степень влияния генотипа и факторов внешней среды на определение пола различна, т. е. у одних организмов (человек, большинство млекопитающих) определяющим является генотип, а у других (рыбы, некоторые черви) — факторы внешней среды. Так, у червя *Bonellia viridis* самка относительно большая, а самец имеет микроскопические размеры. Он постоянно живет в половых путях самки. Личинка червя бисексуальна. Развитие самца или самки из такой личинки зависит от случая. Если личинка, плавающая в воде, встретит свободную от самца самку и зафиксирована на ней, она превратится в самца, если нет — в самку.

Иногда факторы внешней среды оказывают существенное влияние на определение пола и у млекопитающих. Так, у крупного рогатого скота при одновременном развитии двух разнополых близнецов бычки рождаются нормальными, а телочки часто интерсексуальными. Это объясняется более ранним выделением мужских половых гормонов и влиянием их на пол второго близнеца.

У человека описаны случаи проявления мужского фенотипа при содержании половых хромосом XX и женского (синдромы Мориса, тестикулярной феминизации) — при генотипе XY. При синдроме Мориса в эмбриогенезе идет закладка семенников, начинающих продуцировать небольшое количество мужских половых гормонов. Однако у таких зародышей не образуется белок-рецептор (рецессивная генная мутация), который обеспечивает чувствительность клеток развивающихся органов к мужскому половому гормону. В силу этого развитие по

мужскому типу прекращается и проявляется женский фенотип.

*Переопределение пола* можно наблюдать у атлантической сельди. Сельди живут небольшими стаями, в каждой из которых имеется один самец и несколько самок. Если самец погибает, то через некоторое время самая крупная самка превращается в самца.

Таким образом, биологической основой изменения и переопределения пола является *изначальная генетическая инсексуальность организмов*. Это позволяет изменять пол в процессе онтогенеза.

### ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛА У ЧЕЛОВЕКА

Пол будущего ребенка определяется в момент оплодотворения в зависимости от сочетания половых хромосом (XX — женский организм, XY — мужской). На основе генетической информации со 2-й по 12-ю неделю эмбриогенеза развивается гонадный пол — соответственно яичники или семенники. Гонады в период полового созревания начинают выделять женские (эстрогены) или мужские (андрогены) половые гормоны — формируется гормональный пол и соответствующие женские (яйцеклетки) или мужские (сперматозоиды) гаметы — гаметный пол. В это же время определяется и морфологический пол — женский или мужской фенотип. Все это — *физикальные (морфофизиологические)* детерминанты пола, общие для человека и большинства животных. На основании морфофизиологического пола производится соответствующая запись в документах (паспорте) — гражданский пол (*промежуточная детерминанта*).

В формировании пола у человека огромное значение имеют также *социально-психологические детерминанты* (рис. 52). С раннего детского возраста мы по-разному воспитываем мальчика и девочку (пол воспитания). На основе воспитания у человека формируются соответствующие половое самосознание и половая роль. В зависимости от полового самосознания и представлений о половой роли происходит выбор полового партнера; в большинстве случаев это противоположный пол (*гетеросексу-*

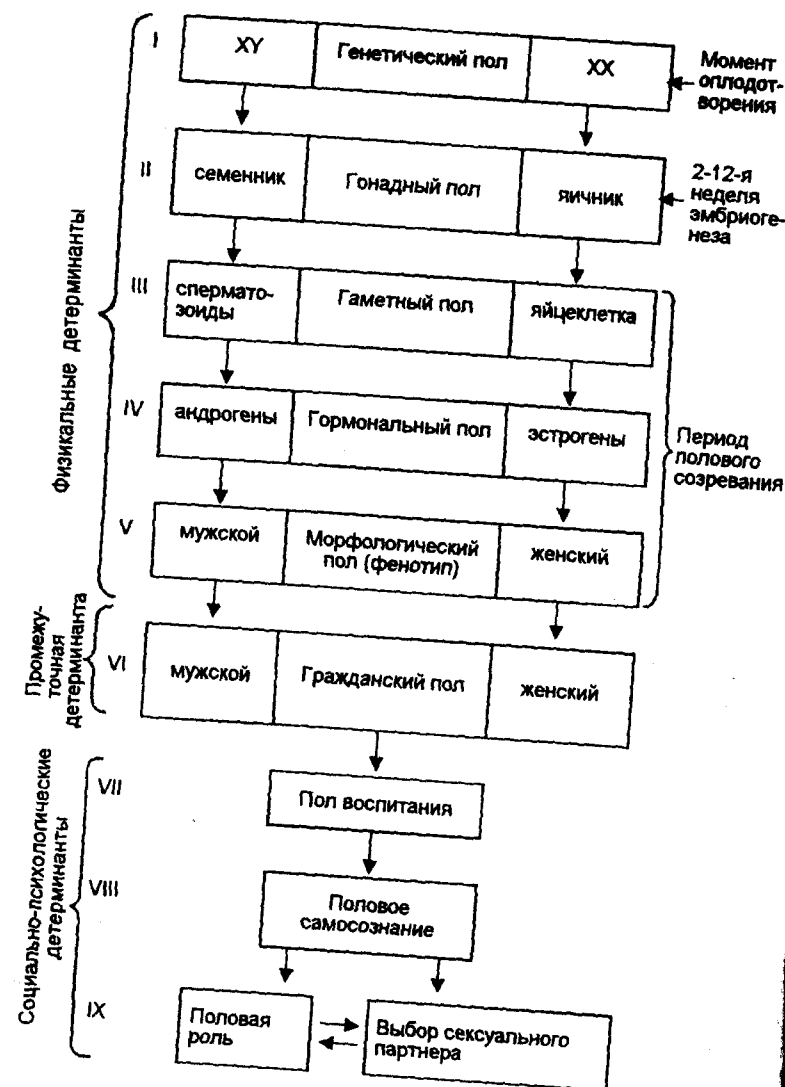


Рис. 52. Схема детерминирования пола у человека

ализм), иногда выбор падает на представителей одного пола (гомосексуализм).

Большая роль социально-психологических детерминант подтверждается явлениями *транссексуализма* и *транссвестизма*, когда человек в течение жизни ведет себя как принадлежащий к другому полу (одежда, поведение и т.п.) и желает изменить пол. Для решения вопроса истинного пола и возможности проведения соответствующих пластических операций необходимо тщательное генетическое и психиатрическое обследование.

#### АНОМАЛИИ СОЧЕТАНИЯ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

При нарушении течения митоза могут образовываться необычные особи — *гинандроморфы*. Содержание половых хромосом в разных клетках таких особей может быть разным (*мозаичность*). Например, у мухи дрозофилы в одних клетках содержатся XX-хромосомы, а в других — X0, в связи с чем разные части тела могут иметь соответствующие признаки пола. У человека могут быть разные случаи мозаицизма: XX/XXX, XY/XXY, X0/XXX, X0/XXY и др.

У ряда организмов встречается и *гермафродитизм* (*овоисполость*). Гермафродитизм бывает истинный и ложный. Истинный гермафродит способен 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, как правило, ложный гермафродитизм. Таких людей можно лечить, используя гормональные препараты или хирургическое вмешательство, после обязательного выяснения генетического пола.

При нормальном течении мейоза 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 содержащих половых хромосом). У мужского организма в норме образуются два сорта гамет, содержащих X- и Y-хромосому. При нерасхождении половых хромосом возможны вари-

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

Рис. 53. Возможные комбинации половых хромосом в зиготе человека (объяснение в тексте)

анты гамет — XY и 0. Составим таблицу возможных комбинаций половых хромосом в зиготе у человека (их получится 12) и проанализируем каждый вариант (рис. 53).

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. Иногда такие женщины могут иметь детей. Повышен риск заболевания шизофренией.

X0 — синдром Шерешевского—Тернера (моносомия X). Частота встречаемости 1:2000—1:3000. Кариотип 45,X. Фенотип женский. Соматические признаки: 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, гинекомастия. Высокий рост, относительно длинные руки и ноги. Слабо развит волосяной покров. Интеллект снижен. Вследствие недоразвития семенников слабо развиты первичные и вторичные половые признаки, нарушено течение сперматогенеза. Половые рефлексы сохранены. Иногда эффективно раннее лечение мужскими половыми гормонами. Чем больше в наборе X-хромосом, тем значительно снижен интеллект.

Y0 и 00 — зиготы нежизнеспособны.

XY\* — нормальный мужской организм. Его особенность заключается 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 Y-хромосом: XYY, XXYY и др. Эти больные имеют признаки синдрома Клайнфельтера, высокий рост (в среднем 186 см) и агрессивное поведение. Могут быть аномалии зубов и костной системы. Половые железы развиты нормально. Чем больше в наборе Y-хромосом, тем значительно снижение интеллекта.

#### 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). Объяснить это можно 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 можно объяснить большей жизнестойкостью женских зигот, гемизиготностью мужских зигот и чужеродностью для материнского организма мужской зиготы (белков мужских зародышей, кодируемых голландрическими генами).

На вторичное соотношение полов влияет ряд факторов. Так, у молодых женщин (18—20 лет) на 100 девочек рождается 120 мальчиков, у пожилых 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 двадцати годам на 100 девушек приходится 100 юношей, к 50 годам — на 100 женщин — 85 мужчин, а к 85 годам — на 100 женщин — 50 мужчин (*третичное соотношение полов*). Отсюда напрашивается вывод о большей жизнестойкости женского организма, что может быть объяснено, наряду с другими причинами, мозаицизмом женского организма по половым хромосомам.

#### ГИПОТЕЗА М. ЛАЙОН О ЖЕНСКОМ МОЗАИЦИЗМЕ ПО ПОЛОВЫМ ХРОМОСОМАМ

В 1949 г. М. Барр и Ч. Бертрам установили, что в ядрах нервных клеток млекопитающих, взятых от женских особей, у ядерной мембраны обнаруживается глыбка интенсивно окрашивающегося хроматина. В ядрах клеток, взятых от мужских особей, такая глыбка, как правило, не выявляется. Она была названа *тельцем Барра* или *половым хроматином*. В дальнейшем было установлено, что тельце Барра представляет собой одну инактивированную X-хромосому.

В начальном периоде эмбрионального развития в каждой клетке женских зародышей функционируют обе X-хромосомы, т. е. вырабатывается вдвое больше, чем у мужских зародышей, белков и ферментов, закодированных генами X-хромосомы. Это одно из объяснений большей жизнестойкости женских эмбрионов.

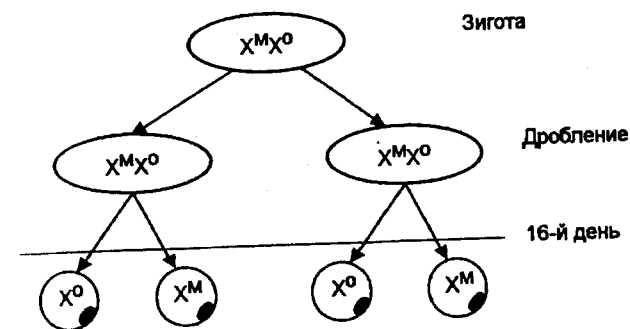


Рис. 54. Схема инактивации одной X-хромосомы у женского зародыша (объяснение в тексте)

В 1962 г. М. Лайон высказала гипотезу инактивации одной X-хромосомы у женского организма млекопитающих на 16-й день эмбриогенеза с образованием глыбки полового хроматина. Процесс инактивации случайный, поэтому примерно в половине клеток активной сохраняется материнская X-хромосома ( $X^M$ ), а отцовская инактивируется, а в другой половине клеток активной остается отцовская X-хромосома ( $X^O$ ), а инактивируется материнская (рис. 54). В дальнейшем «переактивации» X-хромосом не происходит, т. е. все потомки клетки с активной материнской хромосомой будут иметь неактивную отцовскую. Материнская и отцовская X-хромосомы содержат аллельные, но не абсолютно одинаковые гены, т. е. в одной хромосоме может локализоваться доминантный аллель, а в другой — рецессивный. Каждый ген детерминирует синтез определенного белка-фермента, и, следовательно, наличие двух вариантов фермента, которые несколько различаются по своему температурному или pH-оптимумам либо по сродству к субстрату или репрессорным веществам, расширяет приспособительные возможности женского организма, особенно при нагрузках и патологических состояниях, отравлениях, недостаточном питании, жаре или холоде и т. п. В этом суть мозаицизма женского организма по половым хромосомам, объясняющего его большую жизнестойкость.

Женский организм более устойчив к голоду, ионизирующим излучениям, эмоциональным нагрузкам. Женщины чаще мужчин плачут. Оказывается, вместе со слезами выделяются активные амины, в результате чего снижается напряжение ЦНС и снижается кровяное давление. Большую жизнестойкость женского организма определяют и другие факторы: эндокринные, социальные (женщины меньше курят, употребляют меньше алкоголя, реже связаны с тяжелыми и вредными условиями труда) и др.

Если бы гипотеза Лайон в действительности не имела ограничений, то не было бы фенотипических различий между здоровыми женщинами с двумя X-хромосомами и больными с одной X-хромосомой (X0), между здоровыми мужчинами и больными с синдромом Клайнфелтера (XXY). Очевидно, вторая X-хромосома инактивируется неполностью, в ней сохраняются генетически активные локусы, что находит и экспериментальное подтверждение.

#### ПРОБЛЕМА РЕГУЛЯЦИИ СООТНОШЕНИЯ ПОЛОВ

Проблема регуляции соотношения полов в настоящее время имеет большое значение, и в этом направлении уже достигнуты определенные успехи. Это связано с широким применением в животноводстве искусственного осеменения. Если поместить сперму в постоянное электрическое поле, то происходит разделение, хотя и неполное, сперматозоидов, содержащих X- и Y-хромосомы, благодаря чему удается получить до 80% потомков нужного пола. Имеются и другие способы решения этой проблемы. Регуляция пола у человека сопряжена со многими морально-этическими и правовыми ограничениями.

#### РОЛЬ ПОЛОВ В ЭВОЛЮЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

Роль полов в эволюционном процессе неодинакова. Самым важным показателем процветания или вымирания вида является количество потомков, которое оставляет после себя данное поколение. Если потомков больше, чем особей данного поколения, ареал распространения вида

расширяется — вид процветает; если потомков меньше, ареал вида сокращается, что может в конечном итоге привести к его вымиранию. Исходя из этой точки зрения, можно предположить, что наиболее выгодным является гермафродитизм. В этом случае потомство оставляется в результате перекрестного оплодотворения или самооплодотворения. В случае раздельнополости непосредственно оставляют потомство только самки, т. е. половина особей популяции. Однако большинство животных (особенно высокоорганизованных) — раздельнополы. Почему же это выгодно для вида?

Представим себе такую ситуацию. В разных частях земного шара осталось три популяции редких животных (например, зубров) по 50 особей в каждой. В силу случайных обстоятельств в первой популяции было 49 самок и 1 самец, во второй — 25 самок и 25 самцов и в третьей — 1 самка и 49 самцов. Воспроизведение себе подобного (как и всякое производство) характеризуется тремя основными показателями: количеством, качеством и разнообразием продукции (в нашем случае потомков). Через год при условии, что каждая самка дает одного потомка, в первой популяции будет 49 потомков, во второй — 25, а в третьей — 1. Сразу можно сделать вывод, что самки отвечают за количество потомков.

Качество потомков в первой популяции будет зависеть от качества единственного самца. Большого разнообразия не будет, так как у всех потомков один отец. Во второй популяции 25 самцов будут бороться за обладание самками и, следовательно, будут побеждать и оставлять потомство более приспособленные; здесь может быть и большее разнообразие ( $25 \times 25 = 625$ ) возможных вариантов скрещивания. В третьей популяции 49 самцов будут бороться за обладание единственной самкой, следовательно, потомок будет самый качественный, правда, в ущерб разнообразию. Теперь можно сделать и второй вывод: самцы отвечают за качество и разнообразие потомства.

Переведя эти рассуждения на язык генетики, можно отметить, что самки олицетворяют наследственность, а самцы — изменчивость. Большинство новых признаков

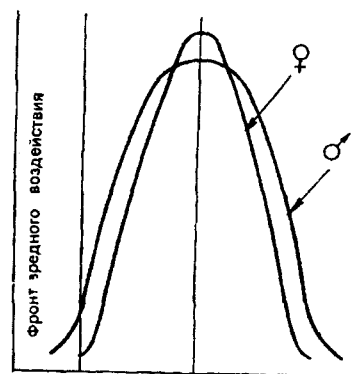


Рис. 55. Распределение особей мужского и женского пола по чувствительности к факторам внешней среды (объяснение в тексте)

Для того чтобы популяция постоянно реагировала на изменения факторов внешней среды, необходимо, чтобы часть ее особей соприкасалась с фронтом неблагоприятного действия факторов. В противном случае изменившиеся факторы внешней среды застанут популяцию врасплох и она может погибнуть. Такими индикаторами в первую очередь являются самцы. Если это изобразить графически, то получится, что кривая распределения самок как бы находится «под колпаком» кривой распределения самцов (рис. 55).

Таким образом, самцы первыми контактируют с неблагоприятными воздействиями внешней среды и погибают. Гибель самцов, как показано ранее, не приводит к изменению основного показателя воспроизведения себе подобных — количества потомков, оставляемого данным поколением, и, следовательно, менее опасна для сохранения вида в целом, чем потеря самок. Большая элиминация самцов из популяции в силу обратной связи вызывает большее их воспроизведение. Следовательно, за постоянное получение информации об изменениях факторов внешней среды популяция «платит дань» жизнью самцов.

появляется сначала у самцов, а если они поддерживаются отбором, то спустя несколько поколений появляются и у самок. На основании этих рассуждений можно предсказать ход эволюции у некоторых видов. Так, в популяциях человека мужчины имеют в среднем больший рост, чем женщины, и отмечается тенденция к увеличению роста людей (одна из причин акселерации). У пауков — наоборот, самцы меньше самок и имеется тенденция к уменьшению размеров их тела.

## Глава 7

### ОСНОВЫ ОНТОГЕНЕТИКИ

**Онтогенез** — индивидуальное развитие организма от оплодотворения яйцеклетки и до смерти.

Онтогенез подразделяется на следующие периоды: предэмбриональный (предзиготный), эмбриональный (пренатальный) и постэмбриональный (постнатальный) (рис. 56).

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

Эмбриональный 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 пластов

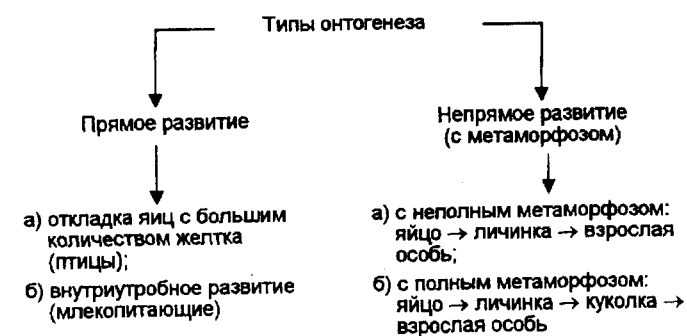


Рис. 56. Типы онтогенеза

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* (зародыш называется эмбрионом), — 2-я — 3-я неделя после оплодотворения; питание за счет трофобласта; идет образование зародышевых листков и закладка осевых органов;

3) *предплодный* (зародыш называется эмбрионом) — с 4-й по 8-ю неделю; питание через плаценту; идет органогенез;

4) *плодный* (зародыш называется плодом) — с 9-й недели до рождения; питание через плаценту; идет рост плода и развитие органов и систем.

#### РЕАЛИЗАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Во 2-й главе описана «центральная догма молекулярной биологии» и ее современное состояние. Эту схему необходимо дополнить данными, приведенными в предыдущих главах. Во-первых, геномный уровень организации генетического материала обеспечивает как внутриаллельное, так и межаллельное взаимодействие генов. Следовательно, проявление действия конкретного гена зависит от других генов. Они могут влиять непосредственно на данный ген через взаимодействие белков-ферментов, кодируемых этими генами, изменять течение биохимических реакций и тем самым влиять на проявление данного признака (рис. 57). В свою очередь данный ген может влиять на реализацию действия других генов. Во-вторых, на реализацию действия любого гена влияют факторы внешней среды, которые могут изменять структуру молекул ДНК, иРНК, белков-ферментов, течение биохимических реакций и, следовательно, фенотипическое проявление гена.

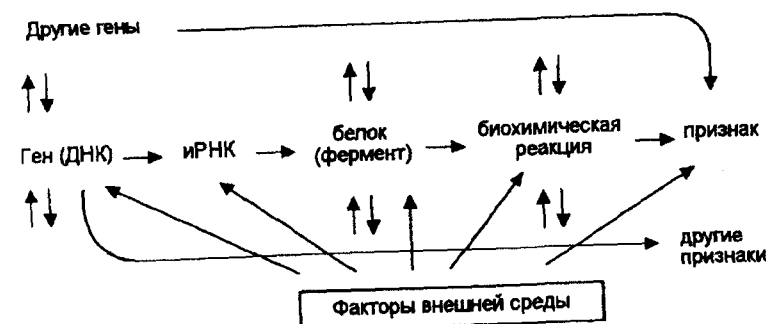


Рис. 57. Схема реализации генетической информации

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Яйцеклетка является уникальной клеткой, разные участки цитоплазмы которой имеют разный химический состав и различные потенции. В области анимального полюса цитоплазма обладает *потенциями эктодермы*, в области вегетативного полюса — *энтодермы*, а на экваторе — *мезодермы* (рис. 58).

Последовательность этапов дифференцировки можно представить следующим образом:

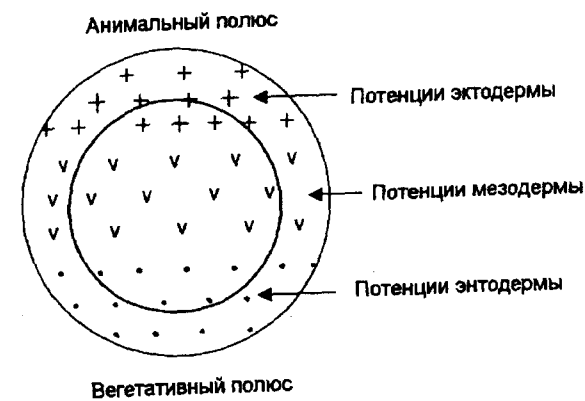


Рис. 58. Схема неоднородности цитоплазмы яйцеклетки (различные значки обозначают разный химический состав цитоплазмы)

— первопричиной дифференцировки клеток является химическая разнородность цитоплазмы яйцеклетки (рис. 58), которая усиливается после оплодотворения (сегрегация);

— химическая разнородность цитоплазмы яйцеклетки обеспечивает химическую разнородность цитоплазмы бластомеров (рис. 59), следовательно, в разных бластомерах имеются разные индукторы;

— разные индукторы включают в работу различные транскриптоны;

— синтезируются разные белки-ферменты;

— разные белки-ферменты катализируют разные типы биохимических реакций;

— в разных бластомерах идет синтез разных типов- и тканеспецифических белков, вследствие чего образуются разные типы клеток (морфологическая разнородность);

— различные типы клеток образуют разные ткани;

— из разных тканей формируются разные органы.

Положение о том, что цитоплазма яйцеклетки содержит полный набор индукторов, способных включать в работу все необходимые блоки генов, подтверждают опыты Дж. Гердона (1964—1966). В яйцеклетку лягушки с удаленным ядром он пересаживал ядро соматической клетки (эпителия кишечника или кожи головастика). В большинстве случаев из такой яйцеклетки развивались нормальные головастики и даже взрослые лягушки (рис. 60). В 1996 г. в Шотландии аналогичными методами (клонирование) получены взрослые овцы. Эти опыты доказывают, что ядра соматических клеток содержат полную генетическую информацию о развитии целого организма, а цитоплазма яйцеклетки — полный набор индукторов для включения всех нужных блоков генов.

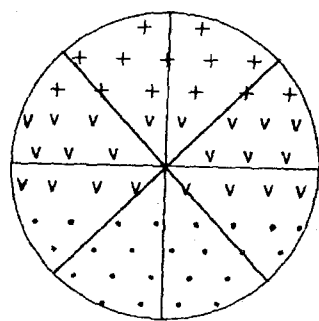


Рис. 59. Схема дробления зиготы

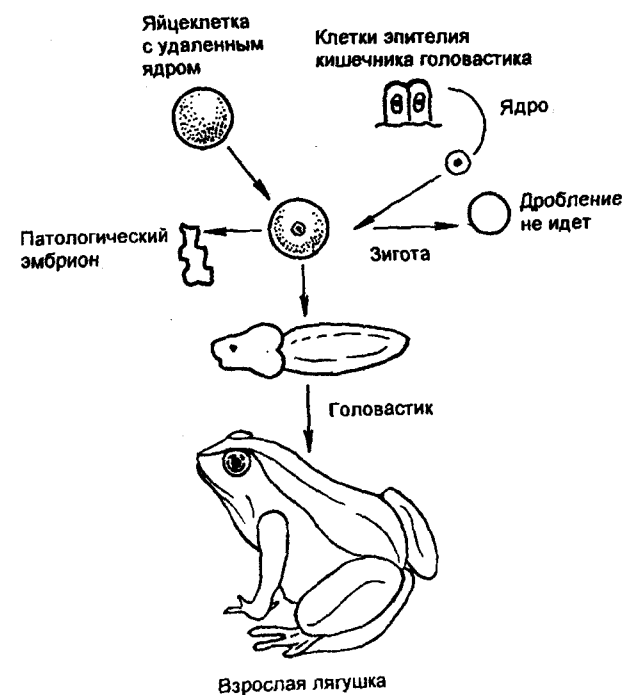


Рис. 60. Схема опытов Гердона (объяснение в тексте)

Опыты Гердона открыли возможность получения точных генокопий любого организма, в том числе и человека. Однако такие манипуляции с геномом человека чреваты серьезными морально-этическими последствиями. Для их проведения необходима соответствующая законодательная база. В последнее время большинство стран и многие ученые относятся отрицательно к опытам по клонированию человека.

Условно гены можно подразделить на три группы:

- 1) функционирующие во всех клетках (например, гены, кодирующие ферменты энергетического обмена);
- 2) функционирующие в клетках одной ткани (например, синтез миозина во всех клетках мышечной ткани);
- 3) специфичные для одного типа клеток (например, гены гемоглобина в эритроцитах).



Главный механизм дифференцировки — блокировка и деблокировка разных транскриптов на каждом этапе онтогенеза (схема Георгиева). Так, при изучении гигантских хромосом из клеток слюнных желез насекомых удалось показать, что в отдельных местах хромосомы образуются вздутия (*пуффы*). Дезоксирибонуклеопротеидные нити в этих участках деспирализованы, и с них идет считывание информации. В зависимости от стадии развития пуффы появляются в разных участках нитей. Так, у личинки мухи дрозофилы в клетках слюнных желез одна из хромосом в конце третьей личиночной стадии имеет три характерных пуффа. Когда личинка превращается в предкуколку, они исчезают, но вместо них в другом локусе этой же хромосомы появляется характерный пуфф.

На ранних стадиях дробления blastomeres являются *тотипотентными*, т. е. каждый из них может дать начало целому организму. В таких клетках может включаться в работу большинство блоков генов. Установлено, что у тритона тотипотентность сохраняется до стадии 16 blastomeres, у кроликов — до 4. О существовании тотипотентности blastomeres у человека говорят случаи рождения нескольких монозиготных близнецов. Постепенно клетки становятся *детерминированными*, т. е. развитие их уже окончательно запрограммировано и они могут дать начало только клеткам определенного типа, например эпителиальным, нервным и др. В этих клетках могут работать только определенные блоки генов, а другие полностью заблокированы (выключены из работы).

Различают две фазы дифференцировки: зависимую и независимую. В начале эмбриогенеза (до стадии ранней гаструлы) наблюдается *зависимая дифференцировка*, когда клетки еще относительно тотипотентны и их дифференцировка зависит от индукторов и соседних клеток. Например, клетки эктодермы спинной части зародыша хордовых дают начало нервной трубке, а брюшной части — эпидермису кожи. Если взять клетки эктодермы с брюшной стороны зародыша и пересадить на спинную, они образуют нервную трубку.

На более поздних стадиях эмбриогенеза (стадия поздней гаструлы) клетки становятся детерминированными, их развитие предопределено и независимо от локализации они дифференцируются по намеченному плану (*независимая дифференцировка*). Например, если на стадии поздней гаструлы клетки верхней губы blastopore пересадить на нижнюю губу, то на брюшной стороне образуется нервная трубка.

Важную роль в развитии организма играет *эмбриональная индукция* — влияние группы клеток эмбриона на дифференцировку рядом расположенных клеток. Явление эмбриональной индукции было открыто Г. Шпеманом и Г. Мангольдтом в 1924 г. *Первичный индуктор* вызывает цепь последовательных *вторичных индукций*. Первичным индуктором являются клетки верхней губы blastopore, вызывающие дифференцировку клеток спинной стороны эктодермы и образование нервной трубки, которая в свою очередь индуцирует образование хорды из дорсальной части энтодермы, а хорда — образование пищеварительной трубки из клеток вентральной части энтодермы. Так идет *морфогенез* — приобретение зародышем определенных морфологических структур.

В настоящее время считают, что эмбриональная индукция обусловлена выделением специфических химических веществ — индукторов, которые включают и выключают определенные блоки генов в близлежащих клетках.

В 30-е годы А. Г. Гурвичем и Н. К. Кольцовым разработана концепция *морфогенетических полей*, которые интегрируют процессы развития в эмбриогенезе. Природа их точно не установлена. Она может быть разнообразной: электрическая, гравитационная, термическая и т. д.

В это же время Ч. Чайлд разработал представление о *градиенте физиологической активности* у зародыша, показав, что интенсивность обменных процессов постепенно падает от головного отдела к хвостовому. Это хорошо заметно у новорожденных: у них относительно большая и хорошо развитая голова, несколько хуже развиты верхние конечности и туловище и еще хуже — нижние конечности.

### КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Критическими периодами эмбриогенеза называются периоды наибольшей чувствительности зародыша к воздействию факторов внешней среды (температура, инфекции, лекарства). Следует иметь в виду, что чувствительность к факторам среды у эмбриона и плода выше, чем у взрослого организма.

У человека выделяют три основных критических периода эмбриогенеза:

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

Всестороннее изучение критических периодов показало, что они совпадают с активной дифференцировкой клеток, с переходом от одного периода развития к другому, с изменением условий существования зародыша. Так, при дроблении зиготы и гаструляции 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 (период появления на свет) 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.

### ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ЖИЗНИ МАТЕРИ НА РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНА И ПЛОДА

Влияние факторов внешней среды на эмбриогенез человека весьма многообразно. Они могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на эмбриогенез.

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

### ПОСТЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ

После рождения или выхода из яйцевых оболочек начинается *постэмбриональный (постнатальный) онтогенез*, в течение которого происходит дальнейшее развитие орга-

низма. 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 преимущественно размерами, пропорциями тела и недоразвитием ряда систем органов (например, половой). *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*. Развитие с метаморфозом появилось как одно из приспособлений к условиям обитания и часто связано с переходом личиночных стадий из одной среды обитания в другую (развитие насекомых и земноводных).

#### ПЕРИОДИЗАЦИЯ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА У ЧЕЛОВЕКА

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

Постнатальный онтогенез у человека подразделяют на следующие периоды:

— *период новорождения* — 1—28 дней: сложный период адаптации к совершенно новым условиям существования;

— *грудной период* — 29 дней — 11 месяцев 29 дней: ребенок вскармливается молоком матери, в котором содержатся, помимо питательных веществ, солей и витаминов, готовые антитела; идет интенсивный рост;

— *период раннего детства* — 1—3 года: ребенок учится нормально ходить, говорить, начинает познавать окружающий мир; интенсивность роста снижается;

— *первый период детства* — 4—6 лет: ребенка интересует все окружающее и он стремится его понять; идет освоение трудовых навыков;

— *второй период детства*, или школьный период до полового созревания, — девочки 7—11 лет, мальчики 7—12 лет: рост замедляется, но усиливается развитие мышечной системы;

— *подростковый период* — девочки 12—15 лет, мальчики 13—16 лет: начало полового созревания; интенсивность роста увеличивается;

— *юношеский возраст* — девушки 16—20 лет, юноши 17—21 год: окончание роста, физического развития и полового созревания;

— *средний возраст (I период)* — женщины 21—35 лет, мужчины 22—35 лет: наилучший период для деторождения;

— *средний возраст (II период)* — женщины 36—55 лет, мужчины 36—60 лет: период наиболее активной трудовой деятельности и максимального профессионализма; после 35 лет начинаются изменения некоторых биохимических реакций и физиологических функций, которые предшествуют инволюции; к концу этого периода происходят изменения, определяющие начало процессов старения, и включаются механизмы, обеспечивающие перестройку организма и его адаптацию;

— *пожилой возраст* — женщины 56—75 лет, мужчины 61—75 лет: в этот период многие люди еще сохраняют достаточную профессиональную трудоспособность, хотя процессы старения продолжают развиваться;

— *старческий возраст* — 76—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, как и в пренатальном, выделяют несколько *критических периодов*:

1) *период новорождения* — первые дни после рождения: происходит перестройка всех процессов жизнедеятельности (питания, дыхания, выделения, кровообращения и др.);

2) *период полового созревания* — 12—16 лет: происходит гормональная перестройка;

3) *период полового увядания* — около 50 лет: происходит угасание функций эндокринных желез (особенно половых).

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

### 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. При *определенном росте* организмы прекращают рост к определенному возрасту (насекомые, птицы, млекопитающие, человек). При *неопределенном росте* организмы растут в течение всей жизни (растения, рыбы, земноводные) (рис. 61).

Процесс роста человека протекает неравномерно, периоды быстрого роста сменяются периодами его замедления (рис. 62). Самый интенсивный рост наблюдается на первом году жизни, когда длина тела ребенка увеличива-



Рис. 61. Схема типов роста организмов

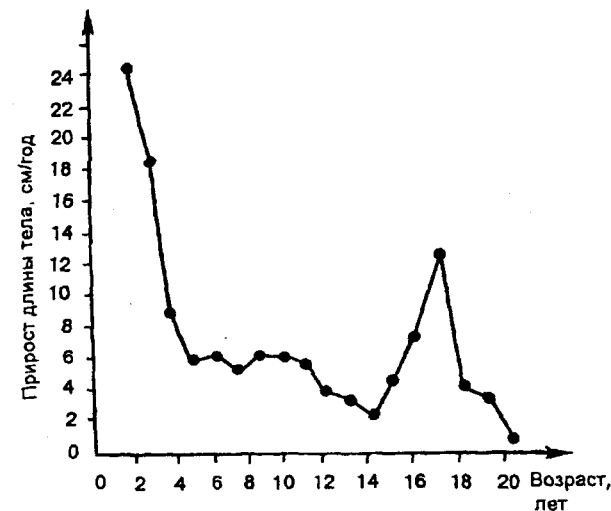


Рис. 62. Скорость роста длины тела человека

ется 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 нарастание массы тела у мальчиков и девочек одинаковы, а с 11—12 лет у девочек они ускоряются. После 15 лет мальчики уже опережают девочек по этим показателям, и это 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 четыре основных типа роста тканей и органов (рис. 63).

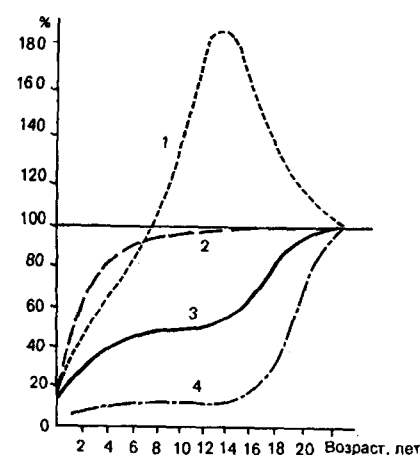


Рис. 63. Кривые роста различных органов и тканей тела человека: 1 — лимфоидный тип, 2 — мозговой тип, 3 — общий тип, 4 — репродуктивный тип

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 и 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) до наступления подросткового возраста (11—12 лет), а затем, вероятно, 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 значительно усиливают окислительные процессы в митохондриях, что ведет к повышению энергетического обмена. Половые гормоны влияют на величину основного обмена, синтез и отложение жира и др.

На рост организма существенно 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 существенно изменяет скорость ферментативных реакций, что сказывается на росте организма. Для нормального роста организм ребенка нуждается в полноценном и сбалансированном (как качественно, так и количественно) питании. Важная роль принадлежит витаминам, особенно A, D и группы B, минеральным веществам и микроэлементам (соли кальция, калия, железа и др.). Важное значение имеет и весь комплекс социально-экономических факторов.

Последние сто лет отмечается ускорение физического и физиологического развития детей и подростков — *акселерация*. Акселерация проявляется уже на стадии внутриутробного развития, о чем свидетельствует увеличение длины тела новорожденных на 0,5—1,0 см и увеличение 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, вероятно, имеют повышение радиационного фона, изменения магнитного поля Земли, электромагнитные волны при работе теле- и радиостановок и др. Явление акселерации, по-видимому, представляет собой результат действия многих факторов и требует дальнейшего изучения.

#### 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:

- степень развития вторичных половых признаков;
- зрелость скелета (окостенение различных частей скелета происходит в разном возрасте);
- зубная зрелость (появление молочных зубов и замена их постоянными происходит в определенное время).

Хронологический и биологический возраст совпадает не всегда.

#### КОНСТИТУЦИЯ И ГАБИТУС ЧЕЛОВЕКА

**Конституция** — это стойкие, генетически обусловленные особенности морфологии, физиологии и поведения человека. В понятие конституции включаются не только морфологические, но и физиологические особенности организма, его реактивность, особенности обменных процессов и поведения, сопротивляемость болезнетворным агентам.

Представление о конституциональных особенностях людей (конституциональных типах) зародилось давно. Существует много различных классификаций. Мы оста-

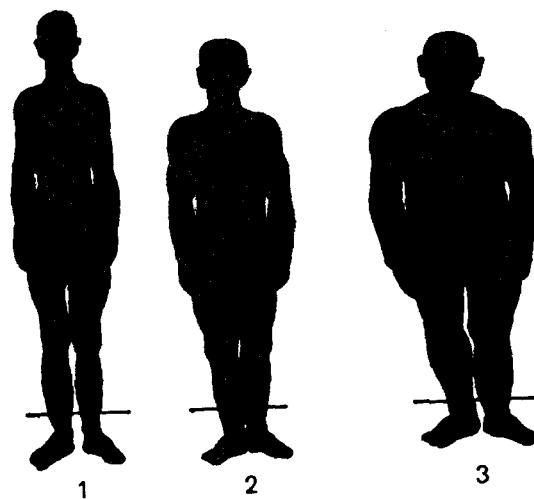


Рис. 64. Схема конституциональных типов людей (по М. В. Черноруцкому):

1 — астенический, 2 — нормостенический, 3 — гиперстенический

новимся на одной из них, предложенной в 1927 г. М. В. Черноруцким, которая помимо морфологических критериев описывает и функциональные особенности типов. Согласно этой классификации выделяют три основных конституциональных типа: астеники, нормостеники и гиперстеники (рис. 64). Следует сразу отметить, что большинство людей не укладывается в параметры этой классификации и занимает 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 диссимилиации. Для астеников характерны скованность движений, повышенная возбудимость, тяга к одиночеству в тяжелые периоды жизни. Они склонны к неврозам, рас-

стройствам 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, часто встречается атеросклероз.

Гиперстеники характеризуются толстыми костями, широкой грудной клеткой, высоким расположением диафрагмы, объемистым желудком и длинным кишечником с большой всасывательной способностью. Сердце относительно 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 уравновешены, спокойны, легко общаются и выражают свои чувства, в тяжелые периоды жизни избегают одиночества.

**Габитус** — это состояние человека в определенный промежуток времени. Он 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, например: *habitus adenoides* (состояние затрудненного дыхания через нос вследствие увеличения аденоидов), *facies abdominalis* (страдальческое выражение лица при острых болях в животе).

### СТАРЕНИЕ И СМЕРТЬ

**Старение** — общебиологическая закономерность «увядания» организма, свойственная всем живым существам. **Старость** — это заключительный естественный этап онтогенеза, заканчивающийся смертью.

**Геронтология** — наука о старости. Она изучает основные закономерности старения, проявляющиеся на всех уровнях организации, от молекулярного до организменного.

**Гериатрия** изучает особенности развития, течения, лечения и предупреждения заболеваний у людей старческого возраста.

Задача геронтологии состоит не только в том, чтобы продлить жизнь человека, но и в том, чтобы дать возможность людям старших возрастных групп активно участвовать в трудовой и общественной деятельности.

В процессе старения закономерно проявляются *возрастные изменения*, которые начинаются задолго до старости и постепенно приводят к ограничению функциональных приспособительных возможностей организма. Старость — это не болезнь, которую можно лечить, а этап индивидуального развития. Возникновение старческих изменений связано не только с календарным возрастом, но и с социальными факторами (экологическая обстановка, образ жизни, стрессы и т. п.).

Старческие изменения обнаруживаются прежде всего во внешних признаках: изменяются осанка и форма тела, появляется седина, теряется эластичность кожи (появление морщин), ослабевают зрение и слух, ухудшается память.

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

В клетках уменьшается количество воды, снижается активный транспорт ионов, активность ферментных систем окислительного фосфорилирования, репликации ДНК, синтеза иРНК, репарации ДНК, вследствие чего накапливаются мутации.

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

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

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

*Интоксикационная гипотеза* (И. И. Мечников, 1903): причина старения — самоотравление в результате накопления продуктов азотистого обмена и продуктов гниения в толстом кишечнике.

*Гипотеза перенапряжения центральной нервной системы* (И. П. Павлов, 1912, Г. Селье, 1936): нервные потрясения и перенапряжения вызывают преждевременное старение.

*Соединительнотканная гипотеза* (А. А. Богомолец, 1922): изменения в соединительной ткани нарушают межтканевые взаимодействия и приводят к старению. А. А. Богомольцу принадлежит меткое выражение: «Человек имеет возраст своей соединительной ткани».

По мнению других исследователей, к старению приводят *изменения коллоидных свойств цитоплазмы* клеток организма (В. Ружичка, М. Маринеску, 1922), *изменения активности гипоталамических ядер* (В. М. Дильман, 1958), *нарушение процессов адаптации и регуляции* (В. В. Фролькис, 1977).

Большинство современных гипотез рассматривают старение как следствие первично возникающих изменений в генетическом аппарате клеток.

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

*Программные гипотезы* старения основываются на допущении, что в организме функционируют своеобразные «часы», которые «запускают» механизмы возрастных изменений, однако принцип их работы точно не установлен.

Имеется предположение (А. Хейфлик, 1965), что в организме *генетически запрограммировано число митозов клеток*, например фибробласты эмбрионов человека дают около 50 генераций. Это предположение в последние годы находит экспериментальное подтверждение. Многие цитологи установили, что теломеры стабилизируют концы

хромосом и предохраняют их от слипания и разрушения. Во время митотического цикла при репликации ДНК на одном из концов хромосом теряется несколько субъединиц (нуклеотидов). С каждым митозом длина теломер уменьшается. Когда длина теломер достигает критической величины, клетки теряют способность делиться.

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

Единой теории старения нет. Процесс старения следует рассматривать как совокупность взаимосвязанных генетических, регуляторных и трофических изменений, ведущая роль в которых принадлежит генетическим механизмам.

Для продления активной жизни человеку необходимо вести здоровый образ жизни, трудиться, заниматься физическими упражнениями, рационально питаться. Важную роль играет нормальный психологический климат в трудовом коллективе и в семье. Наука, изучающая здоровый образ жизни, называется *валеологией*.

Жизнь любого организма заканчивается смертью. У высших организмов смерть — событие не одномоментное. В этом процессе различают два этапа — клиническую и биологическую смерть.

Признаками *клинической смерти* служит остановка важнейших жизненных функций: потеря сознания, прекращение дыхания и сердцебиения. Некоторое время после клинической смерти еще сохраняется упорядоченный метаболизм клеток и органов и возможно возвращение человека к жизни. Постепенно наступает *биологическая смерть*, связанная с прекращением процессов самообновления в клетках и тканях, с нарушением упорядоченности химических реакций, приводящим к аутолизу и процес-



сам разложения в организме. Наиболее чувствительны к недостатку кислорода клетки коры головного мозга, некротические изменения в которых начинаются уже через 5—6 минут после прекращения поступления кислорода. В этот короткий период, когда признаки жизни отсутствуют, но ткани еще живы, возможно возвращение организма к жизни (*реанимация*). Выход из состояния клинической смерти возможен лишь в тех случаях, когда не повреждены жизненно важные органы. Реанимация широко применяется в различных областях медицины.

## Глава 8

### ГЕНЕТИКА ПОПУЛЯЦИЙ

#### ПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА ВИДА

**Биологический вид** — это совокупность особей, занимающих определенный ареал, имеющих морфологическое, физиологическое, генетическое и поведенческое сходство, свободно скрещивающихся между собой и дающих плодовитое потомство.

Основные критерии вида следующие:

- *репродуктивная и генетическая изоляция* — особи одного вида свободно скрещиваются друг с другом и не скрещиваются с особями других видов;
- *морфологический* — сходство в строении особей одного вида;
- *физиологический* — сходство физиологических процессов у особей одного вида;
- *биохимический* — специфика белков и ферментов и сходство обменных процессов у особей одного вида;
- *этологический* — сходство поведения у особей одного вида;
- *экологический* — сходство условий существования у особей одного вида;
- *географический* — одинаковое расселение особей вида на определенной территории.

Для того чтобы отнести данную особь к тому или иному виду, необходимо использовать совокупность критериев, так как ни один из них не является абсолютным. Морфологическое сходство имеют виды-двойники. Физиологические и биохимические процессы у сходных видов могут быть весьма близкими. Разные виды могут иметь сходные экологические ниши и географическое распространение. Даже нескрещиваемость и генетическая изоляция особей разных видов наблюдается не всегда.

Особи вида расселены на занимаемой ими территории неравномерно. Вследствие этого вид распадается на более мелкие единицы, относительно изолированные друг от друга. Они называются популяциями.

**Популяция** — это совокупность особей одного вида, длительно населяющих одну территорию, имеющих сходный генофонд вследствие свободного скрещивания между собой. Обширность ареала, занимаемого популяцией, зависит от многих причин. Одним из факторов, определяющих размер ареала природных популяций, является подвижность особей. Понятно, что популяция виноградной улитки не может занимать большой ареал, популяции птиц — наоборот.

Совокупность генов популяции называется ее *генофондом*. Генофонды популяций составляют генофонд вида. Особи одной популяции имеют разные генотипы (AA, Aa, aa), т. е. обладают генетическим полиморфизмом в отличие от *чистых линий*, представляющих совокупность однородных гомозиготных особей (генотип либо AA, либо aa). Отбор не может идти в чистых линиях, он идет только в популяциях.

По численности особей все популяции подразделяются на большие и малые.

#### ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ПОПУЛЯЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

По численности популяции людей также бывают большие и малые. *Большие человеческие популяции* включают более 4 тыс. человек. *Малые человеческие популяции*

подразделяются на демы и изоляты. Демы имеют численность от 1,5 до 4 тыс. человек. Внутригрупповые браки в них составляют 80—90%, приток генов из других групп — 1—2%. *Изоляты* — самые малые популяции людей численностью до 1,5 тыс. человек. Внутригрупповые браки составляют в них свыше 90%, а приток генов из других групп — менее 1%.

Популяции человека имеют ряд отличительных признаков: это популяции с возрастающей численностью, в них снижается действие естественного отбора, происходит разрушение изолятов, наблюдается сходство условий жизни людей в разных климатических условиях, вследствие чего устраняются причины расовых различий, происходит замена одних заболеваний другими (меньше инфекционных, больше сердечно-сосудистых, наследственных и онкологических).

Человеческие популяции характеризуются следующими *демографическими показателями*: размерами; рождаемостью и смертностью, разницей между которыми составляет прирост населения; возрастной структурой; родом занятий; экологическим состоянием среды; экономическим положением общества; климатическими условиями и др.

Популяции называются *панмиксными*, если в них происходит случайное, ничем не ограниченное скрещивание между особями, свободный выбор партнера. Если скрещивание между особями (выбор партнера) имеет ограничения, то такие популяции называются *непанмиксными*. Большинство естественных популяций являются *непанмиксными*, так как многие факторы (слабость самца, большое расстояние между особями и др.) препятствуют свободному скрещиванию.

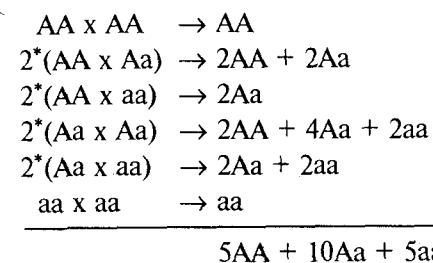
Под *идеальной популяцией* понимают бесконечно большую по численности популяцию, которая характеризуется полной панмиксией, отсутствием мутаций и естественного отбора. Понятно, что в природе таких популяций не существует, но большие по численности популяции по своим характеристикам приближаются к идеальной.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В БОЛЬШИХ ПОПУЛЯЦИЯХ (ЗАКОН ХАРДИ—ВАЙНБЕРГА)

Идеальные (большие) популяции подчиняются закону Харди—Вайнберга. В популяционной генетике основными являются понятия *частоты генов* и *частоты генотипов*. Частоту встречаемости доминантного гена обозначают латинской буквой  $p$ , а частоту встречаемости рецессивного гена — буквой  $q$ . Если аллельных генов только два, то сумма частот доминантного и рецессивного гена ( $p + q$ ) равна 1 (100%). При скрещивании двух гетерозиготных организмов в I поколении получим:

Если вместо генов поставить обозначения их частот ( $pp$ ,  $2pq$ ,  $qq$ ) и преобразовать это выражение, то получим:  $p^2$ ,  $2pq$ ,  $q^2$ , где  $p^2$  — частота доминантных гомозигот,  $2pq$  — частота гетерозигот и  $q^2$  — частота рецессивных гомозигот. Сумма частот гомо- и гетерозигот может быть принята за 1 (или 100%):  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$  (100%).

При условии полной панмиксии дальнейшее скрещивание особей популяции ( $AA$ ,  $2Aa$ ,  $aa$ ) дает следующие результаты:



Примечание.  $2^*$  — с учетом реципрокного скрещивания.

Подсчитав результаты скрещивания, получим:  $5AA + 10Aa + 5aa$ , или  $AA + 2Aa + aa$ , т. е. соотношение гомо- и гетерозигот не изменилось (1:2:1). Это соотношение не изменится и в следующих поколениях, так как исходные данные одинаковы. Отсюда вытекает **закон Харди—Вайн-**

берга, который гласит: в идеальной популяции частоты генов и генотипов находятся в равновесии и не изменяются в ряду поколений. Математическое выражение закона Харди—Вайнберга применяют для расчетов частот генов и генотипов в больших популяциях человека.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МАЛЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Работами С. С. Четверикова и Т. Добржанского создана современная (синтетическая) теория эволюции, которая объединила основные положения теории Ч. Дарвина и современные данные биологии, общей и популяционной генетики и теории информации. Элементарные эволюционные факторы, согласно данной теории, — это мутации, дрейф генов, популяционные волны, изоляция и естественный отбор, изменяющие частоты генов в популяциях. Эти процессы интенсивно протекают в малых популяциях. Они наблюдаются и в больших популяциях, однако при большой выборке очень мало влияют на изменение частот генов, поэтому в больших популяциях сохраняется действие закона Харди—Вайнберга.

**Мутации** изменяют частоту генов в популяциях. Частота мутирования гена —  $10^{-5}$ — $10^{-7}$  на поколение. Учитывая большое количество генов у человека (порядка 100 000), до 10% его гамет несут мутантные гены. Доминантные мутации проявляются уже в первом поколении и сразу же подвергаются действию естественного отбора. Рecessивные мутации (возникают несколько чаще) сначала должны накопиться в популяции и только с появлением рецессивных гомозигот начинают проявляться фенотипически и подвергаться действию естественного отбора. Насыщенность природных популяций рецессивными мутациями имеет большое значение для выживания вида (С. С. Четвериков, 1926). Например, с началом применения первых антибиотиков часть болезнетворных бактерий уже имела мутантные формы, нечувствительные к ним, благодаря чему они выжили в изменившихся условиях среды. Накопление мутантных аллелей способствует комбинативной изменчивости, приводящей к генетической

гетерогенности (генетическому полиморфизму) в малых популяциях. Средняя степень гетерозиготности составляет 17%, у беспозвоночных — 13,4%, у позвоночных — 6,6%, у человека — около 6,7%. Мутационный процесс обеспечивает разнообразие эволюционного материала.

Тип мутации определяет характер эволюции. Например, произошла мутация локуса рецессивного гена и в ряду с генотипом  $aa$  появился генотип  $Aa$ :  $aa \rightarrow Aa$ . Возможные варианты скрещивания:

$$\begin{array}{ll} P & aa \times Aa \\ F_1 & Aa \quad Aa \end{array} \qquad \begin{array}{ll} P & Aa \times Aa \\ F_1 & AA \quad 2Aa \quad aa \end{array}$$

В результате в популяции появляются доминантные гомозиготы.

Второй пример: произошла мутация локуса доминантного гена и это привело к появлению гетерозиготной особи  $Aa$ :  $AA \rightarrow Aa$ . Возможные варианты скрещивания:

$$\begin{array}{ll} P & AA \times Aa \\ F_1 & AA \quad Aa \end{array} \qquad \begin{array}{ll} P & Aa \times Aa \\ F_1 & AA \quad 2Aa \quad aa \end{array}$$

Такая мутация приводит к появлению рецессивных гомозигот.

Насыщенность популяций рецессивными генами, снижающими приспособленность отдельных особей к условиям существования, которые элиминируются естественным отбором, называется *генетическим грузом*. Наличием генетического груза в человеческих популяциях объясняется появление до 5% потомков с генетическими дефектами.

**Популяционные волны**, или волны жизни (С. С. Четвериков, 1905), — это периодические колебания численности природных популяций в связи с колебаниями факторов внешней среды (смена времен года, урожайные и неурожайные годы и т. п., рис. 65). Они являются результатом борьбы за существование и изменяют генетическую структуру популяций, элиминируя из нее менее приспособленные особи.

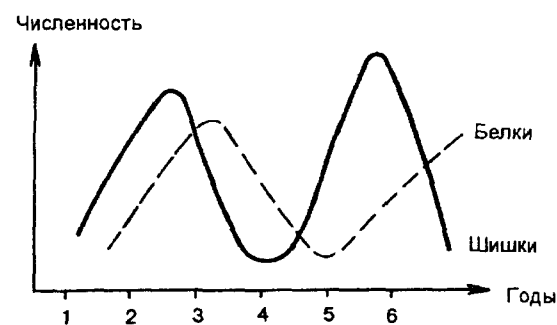


Рис. 65. Схема популяционных волн (объяснение в тексте)

**Дрейф генов** (Н. П. Дубинин, Д. Д. Ромашов, С. Райт, Р. Фишер, 1931—1932) — это случайные колебания частот генов в малых популяциях. Предположим, что на необитаемый остров попало зерно гетерозиготного самоопыляемого растения. Исходная популяция будет состоять на 100% из гетерозиготных особей (Aa). В первом поколении уже будет содержаться только 50% гетерозиготных особей:

P Aa × Aa

F<sub>1</sub> AA + 2Aa + aa

Гомозиготы (AA и aa) дадут только гомозиготных потомков, а гетерозиготы дадут расщепление 1:1 (поровну гомо- и гетерозигот), поэтому в F<sub>2</sub> уже будет 25% гетерозигот. Таким образом, при самоопылении с каждым поколением количество гетерозигот уменьшается вдвое, что в конечном итоге приводит к гомозиготизации популяции. Если рецессивные (или доминантные) гомозиготы будут иметь преимущество в выживании, то со временем образуется чистая линия.

«Иллюстрацией» дрейфа генов может служить потеря фамилии в семьях, где рождается несколько девочек, которые, выходя замуж, берут фамилию мужа. Теоретически рождение мальчика или девочки равновероятно, но в малой выборке (семье) в силу случайных причин это равновесие может нарушаться.

**Изоляция** — это ограничение свободы скрещивания. Она способствует дивергенции — разделению популяций на отдельные группы и изменению частот генотипов. Раз-

личают географическую (горные хребты, реки, проливы и т. п.), генетическую (неполноценность гибридов, различные наборы хромосом), экологическую (различные экологические ниши, размножение при разных температурах) и морфофизиологическую (различия в строении половых органов) изоляцию.

В человеческих популяциях более существенной является эколого-этологическая изоляция, включающая религиозные и морально-этические ограничения браков. В малых человеческих популяциях (демах, изолятах) наблюдаются *инбридинг* (браки между генетическими родственниками) и дрейф генов. Родственные браки подразделяют на: 1) *инцестные* (запретные) — браки между родственниками первой степени родства (родные брат и сестра, отец и дочь, мать и сын), они запрещены законодательствами многих стран и религией; 2) *кровнородственные* — браки между родственниками второй-третьей степени родства (двоюродные и троюродные братья и сестры). Эти браки нежелательны, они приводят к инбредной депрессии, так как у родственников высока степень вероятности гетерозиготности по одному и тому же рецессивному патологическому гену. Например, частота проявления фенилкетонурии при неродственных браках составляет 1:15 000, а при родственных — 1:7 000, альбинизма — 1:40 000 и 1:3 000 соответственно.

Мерой генетических последствий инбридинга служит *коэффициент инбридинга* — это вероятность того, что у какой-либо особи в данном локусе окажутся две аллели, идентичные по происхождению. У детей одной супружеской пары вероятность одинаковых аллелей в одном локусе равна 1/2. У их детей эта вероятность становится 1/4 (1/2 × 1/2). При вступлении в брак двоюродных сибсов коэффициент инбридинга равен 1/16 (1/4 × 1/4).

В человеческих изолятах большая роль принадлежит так называемому «*эффекту родоначальника*», т. е. особенностям генотипов людей, основавших изолят. Если у основателей изолята имелись рецессивные летальные гены, то в условиях инбридинга эти гены могут получить широкое распространение и привести изолят к вымиранию.

Изоляты известны даже в современных больших городах. В секте мормонов-менонитов в США, насчитываю-

шей несколько тысяч человек — выходцев из Голландии, высока частота генов карликовой хондродистрофии. В одной деревне в Швейцарии среди 2200 жителей имеется 50 глухонемых и 200 человек с генетически обусловленными дефектами слуха. В Южно-Африканской Республике среди белого населения часто встречается наследственное заболевание порфирия. Предполагают, что этим заболеванием страдала семья переселенцев из Голландии, прибывшая сюда в XVII веке. Вследствие изоляции и дрейфа генов у североамериканских индейцев отсутствует ген III группы крови ( $J^B$ ) и преобладает I(0) группа крови (ген  $J^0$ ). В одном из индейских племен концентрация гена группы крови II(A) составляет 80%. Частота резус-отрицательных людей в Европе — 14%, а в Японии — 1%, что, вероятно, также является следствием изоляции и дрейфа генов.

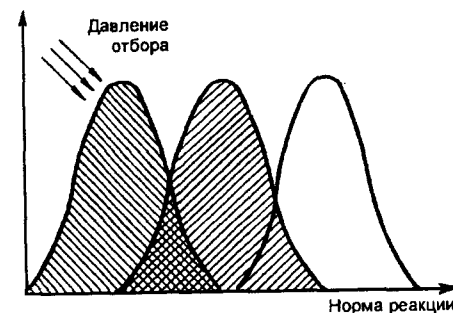
**Аутбридинг** — неродственные браки; при этом поддерживается высокий уровень гетерозиготности. Повышению гетерозиготности человеческих популяций способствует *миграция*, масштабы которой огромны, особенно в последние десятилетия. *Имиграция* поставляет новые аллели или новые комбинации генотипов, а *эмиграция* изменяет соотношение различных генотипов в популяции. Повышение уровня гетерозиготности является одной из причин акселерации.

**Естественный отбор** элиминирует из популяции менее удачные комбинации генов и избирательно сохраняет более удачные генотипы, тем самым изменяя частоту генов в популяциях.

Для сохранения постоянства закона Харди—Вайнберга необходимо, чтобы каждая особь вносила свой вклад в генофонд будущих поколений. Интенсивность естественного отбора даже в современных человеческих популяциях довольно высока: спонтанные аборт составляют примерно 45% всех зачатий (30% — гибель зигот и 15% — гибель эмбрионов и плодов), мертворождения — 3%, ранняя детская смертность — 2%, не вступает в брак около 10% людей, примерно 10% браков бесплодны. Таким образом, около 70% потенциальных инвесторов не вносят своего вклада в генофонд будущих поколений.

Различают три основные формы естественного отбора: движущий, стабилизирующий и дизруптивный.

Рис. 66. Схема действия движущего отбора (объяснение в тексте)



**Движущий отбор** происходит при постепенном изменении факторов внешней среды или их колебаниях. Он устраняет неприспособленные формы и сохраняет отклонения, обеспечивающие приспособление организмов к изменяющимся условиям; происходит смена нормы реакции или ее расширение (рис. 66). В качестве типичного примера можно привести постепенное вытеснение темноокрашенной формой бабочки березовой пяденицы исходной светлой формы, происходящее вследствие потемнения стволов берез от сажи и копоти.

**Стабилизирующий отбор** наблюдается при относительно постоянстве условий окружающей среды и направлен на сохранение в популяции среднего значения признака. Происходит сужение нормы реакции (рис. 67). Например, во время бури погибают преимущественно птицы с длинными и короткими крыльями, а выживают особи со средними размерами крыльев.

**Дизруптивный (разрывающий) отбор** протекает на фоне резкого изменения условий существования. Он направлен против среднего значения признака и благоприятствует двум или нескольким направлениям из-

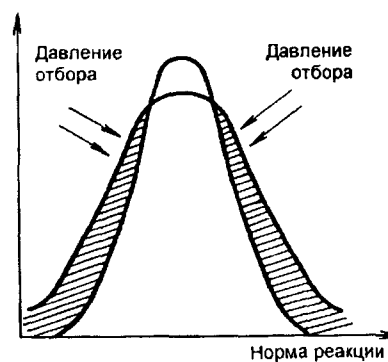


Рис. 67. Схема действия стабилизирующего отбора (объяснение в тексте)

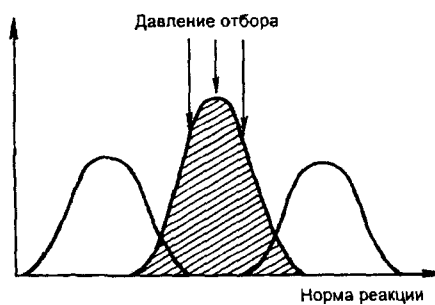


Рис. 68. Схема действия дизруптивного отбора (объяснение в тексте)

менчивости; при этом значительно изменяется норма реакции (рис. 68). Типичный пример — сохранение на открытых океанических островах либо бескрылых насекомых, либо насекомых с мощными крыльями, позволяющими противостоят порывам ветра.

Помимо естественного отбора, в популяциях (в том числе и человеческих) может действовать и *контротбор* — отбор признаков, неблагоприятных в обычных условиях среды. Например, в странах Западной Африки частота патологического гена серповидно-клеточной анемии довольно высока, в то время как в странах умеренного климата он не встречается. Такая распространенность данного гена объясняется устойчивостью гетерозигот к тропической малярии. Гомозиготы по гемоглобину А (АА) имеют нормальный гемоглобин А, хорошо переносящий кислород, но они болеют и погибают от тропической малярии. Рecessивные гомозиготы (аа) болеют серповидно-клеточной анемией, их гемоглобин S плохо переносит кислород и они погибают в раннем детском возрасте от его недостатка. Гетерозиготы (Аа) содержат и гемоглобин А (хорошо переносит кислород), и гемоглобин S (обеспечивает устойчивость к тропической малярии), поэтому выживают в эндемичных по тропической малярии зонах.

**Синтетическую теорию эволюции** кратко можно сформулировать следующим образом: единицей эволюции является популяция; мутации дают элементарный материал для естественного отбора; далее вступают в действие другие эволюционные факторы — дрейф генов, популяционные волны, изоляция, естественный отбор.

## Раздел II

### ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Глава 9  
ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА  
148

Глава 10  
МОНОГЕННО НАСЛЕДУЕМЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА  
169

Глава 11  
ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА  
182

Глава 12  
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ И БОЛЕЗНИ  
С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ  
188

Глава 13  
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ.  
ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ  
ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА  
195

## Глава 9

### ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

#### ЧЕЛОВЕК КАК СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ОБЪЕКТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

**Генетика человека** изучает закономерности наследования нормальных и патологических признаков и зависимость их проявления от генотипа и факторов внешней среды.

*Задачами* медицинской генетики являются:

- изучение патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней человека;
- исследование механизмов наследственной предрасположенности и врожденной резистентности к мультифакториальным заболеваниям;
- разработка генетических аспектов иммунитета, аллергии, трансплантологии, канцерогенеза, генной инженерии и др.

Изучение генетики человека связано с рядом особенностей и объективных трудностей:

- 1) сложный кариотип — много хромосом и групп сцепления; эта проблема в какой-то мере разрешается за счет возможности идентифицировать хромосомы человека после их дифференциальной окраски;
- 2) позднее половое созревание и редкая смена поколений;
- 3) малое количество потомков; это препятствие может быть преодолено подбором в больших человеческих популяциях многих сходных брачных пар и анализом наследования признаков на большом материале;
- 4) невозможность экспериментирования; врач не имеет права вмешиваться в формирование брачных пар, но, если интересующие врача молодые люди уже вступили в брак, он может наблюдать за наследованием определенных признаков;
- 5) невозможность создания одинаковых условий жизни.

Несмотря на перечисленные сложности, генетика человека изучена на сегодня лучше, чем генетика многих других организмов (например, млекопитающих). Этому способствовали растущие потребности медицины и разнообразие современных методов исследования.

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

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

##### Клинико-генеалогический метод

**Клинико-генеалогический метод** был предложен в конце XIX в. Ф. Гальтоном. Он основан на построении родословных и прослеживании в ряду поколений передачи определенного признака.

Метод позволяет установить:

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

Этапы генеалогического анализа:

- 1) сбор данных обо всех родственниках обследуемого (анамнез);
- 2) построение родословной;

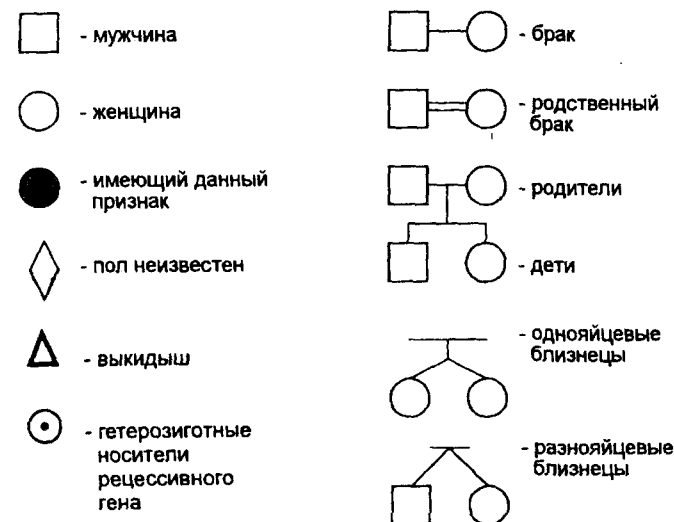


Рис. 69. Условные обозначения при построении родословных

3) анализ родословной и выводы.

Сложность сбора анамнеза заключается в том, что пробанд должен хорошо знать родственников по линии матери и отца не менее трех поколений и состояние их здоровья.

Для построения родословных применяют условные обозначения (рис. 69).

Основой родословной является *пробанд* — лицо, с которого начинается исследование семьи. В родословных пробанд помечается знаком  $\nearrow$ .

#### Типы наследования

**Аутосомно-доминантный тип наследования** характеризуется следующими признаками:

- 1) больные в каждом поколении;
- 2) больной ребенок у больных родителей;
- 3) болеют в равной степени мужчины и женщины;
- 4) проявление признака (болезни) наблюдается в вертикальной и горизонтальной части родословной;

5) вероятность наследования 100% (если хотя бы один родитель гомозиготен), 75% (если оба родителя гетерозиготны) и 50% (если один родитель гетерозиготен) (рис. 70).

Следует подчеркнуть, что вышеперечисленные 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:

- 1) в восходящей части родословной обычно нет больных с аналогичной патологией;
- 2) больной ребенок (гомозигота) рождается у здоровых родителей (гетерозигот);
- 3) болеют в равной степени мужчины и женщины;
- 4) проявление признака (болезни) наблюдается в горизонтальной части родословной (рис. 71);
- 5) вероятность наследования 25% (если оба родителя гетерозиготны), 50% (если один родитель гетерозиготен, а

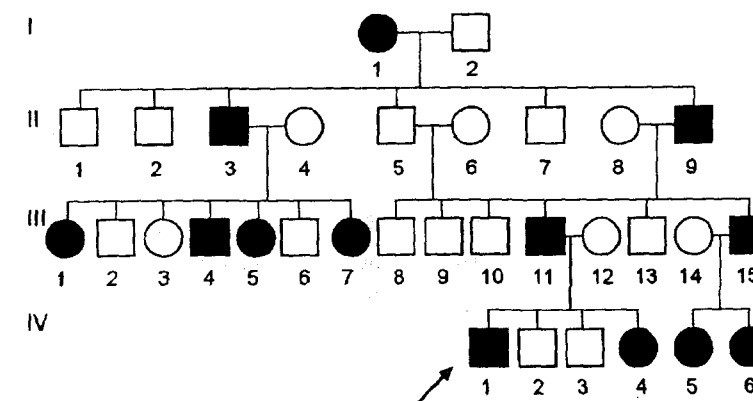


Рис. 70. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования (объяснение в тексте)



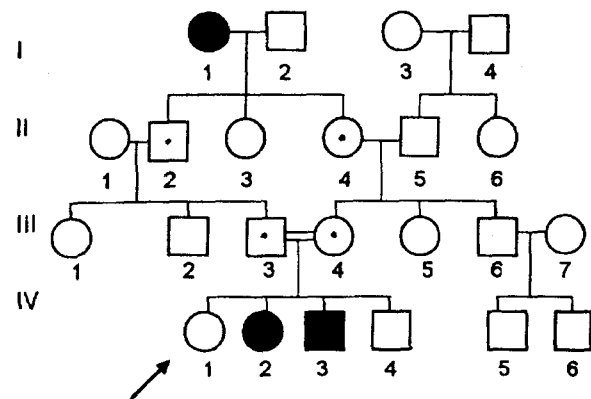


Рис. 71. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования (объяснение в тексте)

второй гомозиготен по рецессивному признаку) и 100% (если оба родителя рецессивные гомозиготы). Чаще всего вероятность наследования болезни аутосомно-рецессивного типа составляет 25%, так как вследствие тяжести заболевания такие больные либо не доживают до детородного возраста, либо не вступают в брак. Так наследуются у человека фенилкетонурия, серповидно-клеточная анемия, голубой цвет глаз и др.

**X-сцепленный рецессивный тип наследования** характеризуется следующими признаками:

- 1) больные появляются не в каждом поколении;
- 2) больной ребенок рождается у здоровых родителей;
- 3) болеют преимущественно мужчины;
- 4) проявление признака (болезни) наблюдается преимущественно в горизонтальной части родословной (рис. 72);
- 5) вероятность наследования — у 25% всех детей, в том числе у 50% мальчиков.

Так наследуются у человека гемофилия, дальтонизм, наследственная анемия, мышечная дистрофия и др.

**X-сцепленный доминантный тип наследования** сходен с аутосомно-доминантным, за исключением того, что мужчина передает этот признак только дочерям (сыновья по-

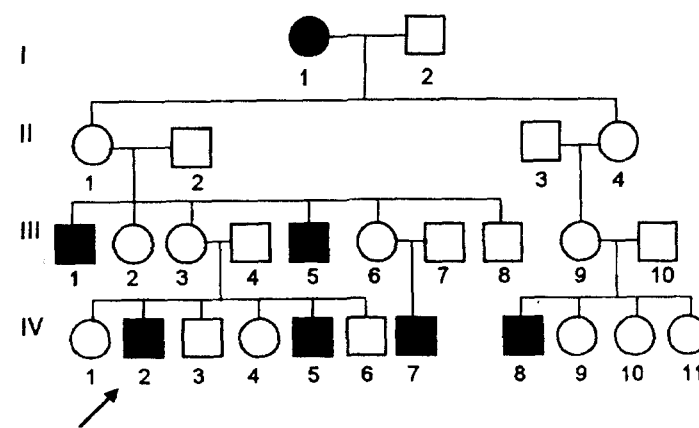


Рис. 72. Родословная сцепленного с X-хромосомой рецессивного типа наследования (объяснение в тексте)

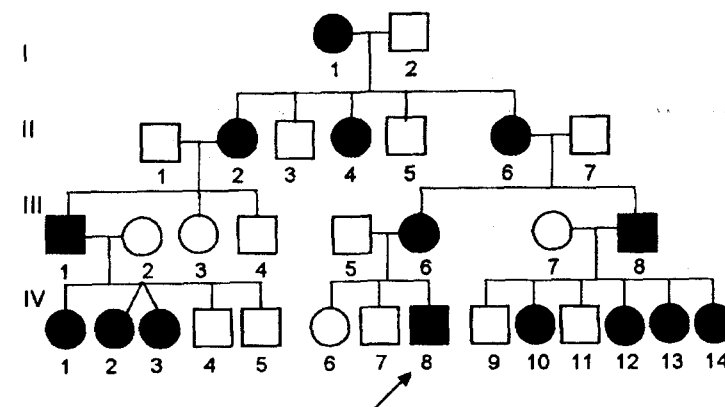


Рис. 73. Родословная сцепленного с X-хромосомой доминантного типа наследования (объяснение в тексте)

лучают от отца Y-хромосому) (рис. 73). Примером такого заболевания является особая форма рахита, устойчивая к лечению витамином D.

**Голандрический тип наследования** характеризуется следующими признаками:

- 1) больные во всех поколениях;
- 2) болеют только мужчины;

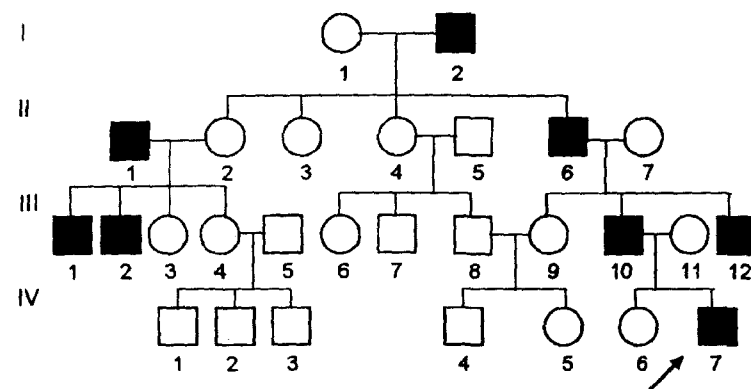


Рис. 74. Родословная голландического типа наследования (объяснение в тексте)

- 3) у больного отца больны все его сыновья (рис. 74);  
4) вероятность наследования у мальчиков 100%.

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

#### 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.

Различают моно- и дизиготных близнецов. *Монозиготные (однойцевые) близнецы* развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки. Монозиготные близнецы имеют совершенно одинаковый генотип, но могут отличаться по фенотипу, что обусловлено воздействием факторов внешней среды.

*Дизиготные (двуяцевые) 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.

Таблица 3. Конкордантность некоторых признаков у монозиготных (МБ) и дизиготных (ДБ) близнецов

Признак	Конкордантность, %	
	МБ	ДБ
Группа крови (ABO)	100	46
Цвет глаз	99,5	25
Цвет волос	97	23
Папиллярные узоры	92	40
Косолапость	32	3
Врожденный вывих бедра	41	3
Бронхиальная астма	19	4,8
Гипертоническая болезнь	20,2	10
Шизофрения	70	13

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 и ладонях и др. Эти фенотипические признаки и используются в качестве *критериев диагностики зиготности близнецов*.

Процент сходства близнецов по изучаемому признаку называется *конкордантностью*, а процент различия — *дискордантностью*. Так как монозиготные близнецы имеют одинаковый генотип, то конкордантность у них выше, чем у дизиготных (табл. 3).

Для оценки роли наследственности и среды в развитии того или иного признака используют *формулу Хальцингера*:

$$H = \frac{KMБ\% - KДБ\%}{100\% - KДБ\%},$$

где H — доля наследственности, КМБ — конкордантность монозиготных близнецов, КДБ — конкордантность дизиготных близнецов. Если результат расчетов по формуле

Хольцингера приближается к единице, то основная роль в развитии признака принадлежит наследственности, и наоборот, чем ближе результат к нулю, тем больше роль средовых факторов.

Следует подчеркнуть, что морфологические признаки человека в большей степени подвержены генетическому контролю, чем особенности психики. Об этом свидетельствует анализ коэффициента интеллектуальности у монозиготных близнецов. При совместном воспитании его конкордантность составляет 91%, а у близнецов, выросших в разных условиях, — 67% (у дизиготных — 64%).

#### Популяционно-статистический метод

**Популяционно-статистический метод** изучения генетики человека основан на использовании закона Харди—Вайнберга (см. гл. 8) 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 (Ф. Фогель, А. Мотульски, 1990). Изучение распространения генов среди населения различных географических зон (генеогеография) дает возможность установить центры происхождения различных этнических групп и их миграцию, определить степень риска появления наследственных болезней у отдельных индивидуумов.

#### Цитогенетический метод

**Цитогенетический метод** основан на микроскопическом исследовании кариотипа.

Этапы исследования: 1) культивирование клеток человека (чаще лимфоцитов) на искусственных питательных средах; 2) стимуляция митозов фитогемагглютинином (ФГА); 3) добавление колхицина (разрушает нити веретена деления) для остановки митоза на стадии метафазы; 4) обработка клеток гипотоническим раствором, вследствие чего хромосомы «рассыпаются» и лежат свободно; 5) окрашивание хромосом; 6) изучение под микроскопом и фотографирование; 7) вырезание отдельных хромосом и построение идиограммы.

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

Метод позволяет выявлять геномные (например, болезнь Дауна) и хромосомные (например, синдром «кошачьего крика») мутации. В таких случаях кариотип больного обозначают следующим образом: 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–.

#### 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, флюорометрические, радиоиммунологические и некоторые другие методы. Они позволяют выявлять генные мутации — причины болезней обмена веществ (например, фенилкетонурия, серповидноклеточная анемия). Они могут применяться и как экспресс-методы (см. ниже).

С помощью биохимических *нагрузочных тестов* можно выявлять гетерозиготных носителей патологических генов, например фенилкетонурии. Исследуемому человеку вводят внутривенно определенное количество аминокислоты фенилаланина и через равные промежутки времени определяют его концентрацию в крови. Если человек гомозиготен по доминантному гену (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 (рис. 75).

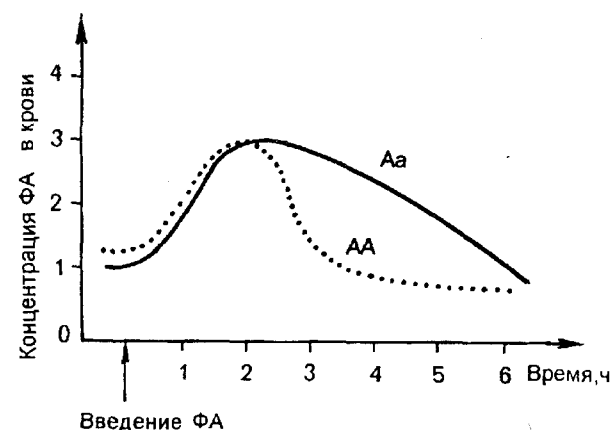


Рис. 75. Схема выявления гетерозиготного носителя гена фенилкетонурии (объяснение в тексте)

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

#### Методы рекомбинантной ДНК

Эти методы 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 части, создавать неограниченное количество их копий, транскрибировать и транслировать изолированные гены, что стало возможным благодаря открытию ферментов-рестриктаз. Эти ферменты «узнают» специфическую олигонуклеотидную последовательность в двухнитевой ДНК и разрезают ее в данном месте — сайте (см. гл. 2). Разные рестриктазы распознают различные последовательности нуклеотидов и разрезают ДНК в разных сайтах.

**Метод гибридизации нуклеиновых кислот** позволяет обнаружить единственный ген среди десятков тысяч. Линейные отрезки двухцепочечной ДНК подвергают тепло-

вой 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.

Для успешного применения в практическом здравоохранении методов рекомбинантной ДНК необходимо создание библиотек радиоактивных зондов всех последовательностей ДНК генома человека, и в этом направлении уже немало сделано.

#### 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, 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.

Можно проводить также 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 из большого числа клеток найдется несколько, которые смогут существовать без лактозы, и в дальнейшем можно 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 повышается. 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 геномов (рис. 76).

Гибридизация возможна между клетками не только организмов разных видов (человек—мышь), но и разных типов (человек—комар). Синкарионы обычно удается получать при гибридизации в пределах класса. Например, гибридные клетки человека и мыши имеют 43 пары хромосом: 23 — от человека и 20 — от мыши. В дальнейшем происходит постепенное удаление хромосом того организма, клетки которого имеют более медленный темп размножения. У гибридных клеток человека—мыши удаляются хромосомы человека.

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

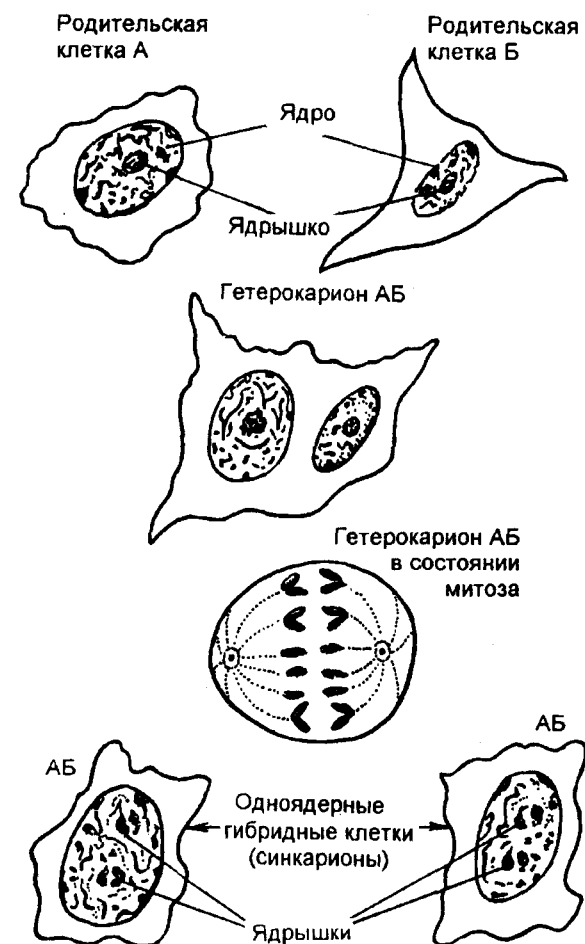


Рис. 76. Гибридизация соматических клеток с образованием синкарионов

#### Биологическое моделирование

**Биологическое моделирование** определенных наследственных аномалий человека можно проводить на мутантных линиях животных, имеющих сходные нарушения. Например, у собак встречается гемофилия, обусловленная

рецессивным сцепленным с полом геном, у мышей — незаращение губы и неба, сходное с аналогичными аномалиями 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 изучить механизмы первичного отклонения от нормы.

Теоретическую основу биологического моделирования в генетике человека дает закон гомологичных рядов наследственной изменчивости Н. И. Вавилова, согласно которому 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 новых лекарственных препаратов перед их клиническими испытаниями и для решения вопросов генной инженерии.

#### Математическое моделирование

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

#### Экспресс-методы

**Экспресс-методы** — это быстрые предварительные методы изучения генетики человека. Они часто используются для исследования больших контингентов людей с целью выявления наследственной патологии как *скрининг-методы*, применяемые при проведении просеивающих программ. Например, скрининг новорожденных на фенилкетонурию, гипотиреоз, беременных на альфа-фетопротеин, при помощи которого можно пренатально определить у плода некоторые пороки развития (напри-

мер, анэнцефалию, открытые формы спинномозговых грыж, синдром Дауна).

К этим методам предъявляются определенные требования.

1. Метод должен быть диагностически значимым, т. е. положительные и отрицательные результаты должны соответствовать наличию или отсутствию заболевания.

2. Метод должен быть надежным: один и тот же образец при независимой двукратной проверке должен одинаково оцениваться.

3. Исследованию должен подвергаться легкодоступный материал (кровь, моча) в малых количествах (пятна капиллярной крови, высушенной на фильтровальной бумаге).

4. Метод должен быть приемлемым для обследуемых, исполнителей и врачей.

5. 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 микроба. 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 микробиологические экспресс-методы (флюорометрические, хроматографические, радиоиммунологические и др.) широко используют 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 X-хроматина

мазки окрашивают ацеторсеином (или любой другой ядерной краской) и препараты просматривают в обычном световом микроскопе. Этот метод позволяет определить количество X-хромосом в кариотипе по количеству телец Барра (их на одну больше, чем количество глыбок X-хроматина).

Для выявления Y-хроматина мазки окрашивают 0,005% раствором акрихин-иприта и просматривают в люминесцентный микроскоп — Y-хромосома дает яркое зеленое свечение. Этот метод позволяет установить количество Y-хромосом в кариотипе.

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 используют 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 на отпечатках, сделанных 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 схождения трех разнонаправленных папиллярных линий.

Дуга представляет собой открытый, бездельтовый узор; петля — замкнутый с одной стороны, однодельтовый узор; завиток — полностью замкнутый, двухдельтовый узор. Иногда встречаются комбинированные сложные узоры. Количественным показателем узора является гребневой счет — число папиллярных линий между дельтой и центром узора. Гребневой счет дугового узора равен нулю (рис. 77).

Петлевые узоры в зависимости от расположения дельты и открытого фрагмента разделяют на *ульнарные* ( $L^u$ ), открытые в сторону мизинца, и *радиальные* ( $L^r$ ), откры-

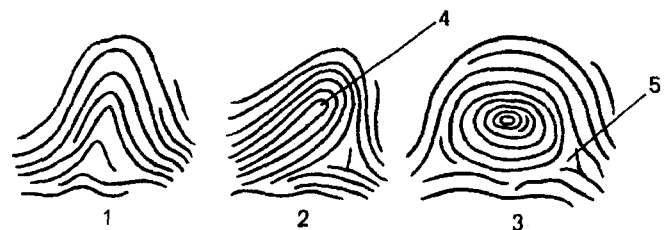


Рис. 77. Основные типы папиллярных узоров подушечек пальцев рук:  
1 — дуга, 2 — петля, 3 — завиток, 4 — центр узора, 5 — дельта

тые в сторону большого пальца. Частота радиальных петель у здоровых людей невелика (0,2—10%).

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°.

На ладони различают три главные флексорные (сгибательные) борозды: *борозда большого пальца*, *косая* и *поперечная*. Иногда косая борозда сливается с поперечной в одну *четырепальцевую борозду* (ЧПБ). Частота ее встречаемости в норме не превышает 5% (рис. 78).

Сочетание радиальных петель на IV и V пальцах, четырехпальцевой борозды и главного ладонного угла в 60°—86° дает основание подозревать наследственное происхождение заболевания.

Трудности использования дерматоглифического анализа в медицине заключаются

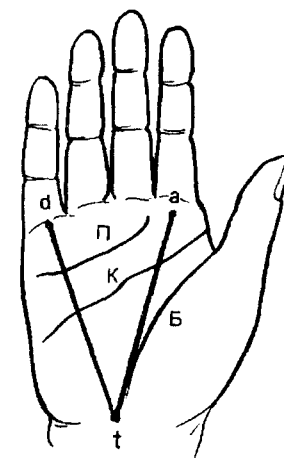


Рис. 78. Схема флексорных борозд и главного ладонного угла (atd):

Б — большого пальца, К — косая, П — поперечная

в отсутствии специфических изменений дерматоглифики для подавляющего большинства наследственных заболеваний.

#### **Методы пренатальной диагностики наследственных болезней**

**Пренатальная диагностика** связана с решением ряда биологических и этических проблем до рождения ребенка, так как при этом речь идет не об излечении болезни, а о предупреждении рождения ребенка с патологией, не поддающейся лечению (обычно путем прерывания беременности с согласия женщины). На современном уровне развития пренатальной диагностики можно установить диагноз всех хромосомных болезней, большинства врожденных пороков развития, энзимопатий, при которых известен биохимический дефект. Часть из них можно установить практически в любом сроке беременности (хромосомные болезни), часть — после 12-й недели (редукционные пороки конечностей, атрезии, анэнцефалию), часть — только во второй половине беременности (пороки сердца, почек).

*Показания для пренатальной диагностики:*

- 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 неясного генеза, 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.

В настоящее время применяют не прямые и прямые методы пренатальной диагностики. При не прямых методах исследуют беременную (акушерско-гинекологические методы, сыворотку крови на альфа-фетопротеин). При прямых методах исследуют плод. К прямым неинвазивным (без хирургического вмешательства) методам относится ультразвукография. К прямым инвазивным (с нарушением целостности тканей) — хорионбиопсия, амниоцентез и фетоскопия.

Определение альфа-фетопротеина (АФП) в амниотической жидкости и сыворотке крови беременной женщины позволяет диагностировать некоторые серьезные пороки развития плода (открытые дефекты нервной трубки, анэнцефалия, врожденные дефекты кожи и др.), при которых его содержание значительно повышается. В случаях хромосомных болезней, напротив, концентрация АФП снижается. Концентрацию АФП определяют радиоиммунными методами. АФП обнаруживается в амниотической жидкости уже на 6-й неделе беременности (1,5 мкг/мл); наиболее высокая его концентрация наблюдается на 12—14-й неделе беременности (около 30 мкг/мл), затем она резко снижается и на 20-й неделе составляет лишь 10 мкг/мл. Хорошие результаты дает определение уровня АФП в сыворотке крови матери. Его повышение обусловлено поступлением этого белка из сыворотки крови плода через плаценту при некоторых пороках развития.

Ультразвукография (эхография) — это использование ультразвука для получения изображения плода и его оболочек. По общему мнению, метод безопасен, поэтому продолжительность исследования не ограничена и в случае необходимости его можно применять повторно. Эхография основана на том, что высокочастотные звуковые волны проникают через ткани организма и отражаются от границ сред с различными акустическими свойствами. Ультразвук не проникает через костную ткань и полые органы, заполненные воздухом. Начиная с 5-й недели беременности можно получить изображение оболочек эмбриона, а с 7-й недели — и его самого. К концу 6-й



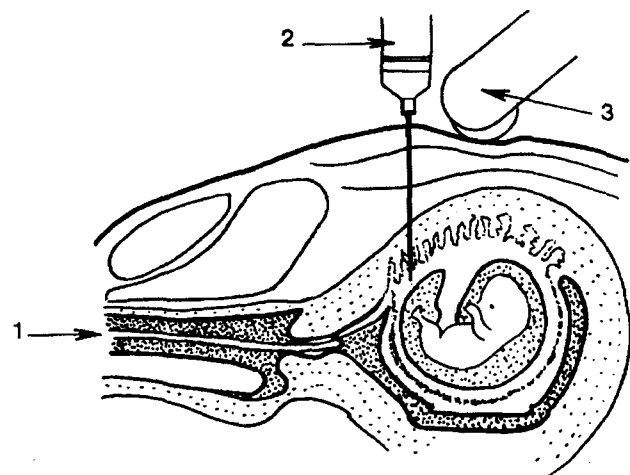


Рис. 79. Схема трансвагинальной хорионбиопсии и трансабдоминального амниоцентеза:  
1 — хорионбиопсия, 2 — амниоцентез, 3 — контроль УЗИ

недели беременности можно зарегистрировать сердечную деятельность эмбриона. В первые два месяца беременности ультразвуковое исследование еще не выявляет аномалий развития плода, но может определить его жизнеспособность. На 2-м триместре возможности ультразвуковой диагностики значительно возрастают. На 12—20-й неделе беременности уже возможна диагностика близнецовой беременности, локализации плаценты, анэнцефалии, дефектов костной системы и закрытия нервной трубки, атрезии желудочно-кишечного тракта.

Хорионбиопсия — взятие эпителия ворсинок хориона для исследования — проводится трансцервикально (через канал шейки матки) под контролем ультразвуковой диагностики между 8-й и 10-й неделями беременности. Полученную ткань используют для цитогенетических и биохимических исследований и анализа ДНК. С помощью этого метода можно выявлять все виды мутаций (генные, хромосомные и геномные) (рис. 79).

Амниоцентез — получение амниотической жидкости и клеток плода для последующего анализа. Пункцию

проводят в начале второго триместра беременности (15—17 недель) через брюшину в амбулаторных условиях под контролем ультразвукового обследования. Стерильным одноразовым шприцом 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 Х- и Y-хроматина (диагностируют геномные и хромосомные мутации). Осложнения при этом методе исследования не превышают 1%.

Фетоскопия — осмотр плода фиброоптическим эндоскопом, введенным в амниотическую полость через брюшную стенку матки. Метод позволяет осмотреть плод, пуповину, плаценту и произвести биопсию. Фетоскопия сопровождается высоким риском прерывания беременности и технически сложна, поэтому имеет ограниченное применение.

Дальнейшее развитие и распространение методов пренатальной диагностики наследственных заболеваний позволит значительно снизить частоту наследственной патологии новорожденных.

## Глава 10

### МОНОГЕННО НАСЛЕДУЕМЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Генные мутации у человека являются причинами многих форм наследственной патологии. Основные из них: генные болезни, врожденные пороки развития и заболевания с наследственной предрасположенностью. В настоящее время описано более 3 тыс. наследственных болезней, обусловленных генными мутациями.

Генные болезни проявляются наследственными дефектами обмена веществ — ферментопатиями.

Болезни с наследственным предрасположением отличаются от моногенных болезней тем, что для их проявления

необходимо действие определенных факторов внешней среды.

Под термином «врожденный порок развития» понимают стойкие морфологические изменения органа или ткани, выходящие за пределы вариаций их строения.

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. Другая группа заболеваний характеризуется количественными изменениями содержания нормального белка в клетке (повышенное, пониженное), что обусловлено чаще всего мутациями функциональных генов, т. е. связано с нарушениями регуляции работы генов. Эти нарушения могут осуществляться на различных уровнях: *претранскрипционном* (увеличение или уменьшение числа копий гена), *транскрипционном* (генетические дефекты в спейсерах, интронах, транспозонах, регуляторных белках могут приводить к нарушению транскрипции всего гена и к изменению объема синтеза соответствующего белка), *процессинга и сплайсинга про-иРНК* (нарушения на уровне «вырезания» неинформативных участков про-иРНК и «сшивания» информативных участков), *трансляционном* (нарушения на уровне непосредственной сборки белковой молекулы в рибосоме) и *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%.

Генные болезни классифицируют по характеру метаболического дефекта: болезни, связанные с нарушением аминокислотного, углеводного, липидного, минерального обменов, обмена нуклеиновых кислот и др.

Самостоятельную группу составляют наследственно обусловленные заболевания, возникающие при несовместимости матери и плода по антигенам групп крови. В этом случае наблюдается гемолитическая болезнь новорожденных.

Типичным примером антигенной несовместимости матери и плода является несовместимость по резус-фактору. Наследование резус-фактора обусловлено тремя парами тесно сцепленных генов, расположенных в коротком плече 1-й хромосомы (1p36.2—p34) — C, D, K, имитирующих моногенное наследование. Резус-положительный фактор (Rh+) обусловлен доминантными генами (таких людей среди европейцев 85%), а резус-отрицательный (Rh-) — рецессивными (15%). При браке женщины, имеющей Rh- группу крови, с мужчиной Rh+ группы крови либо все дети (если мужчина гомозиготен), либо 50% (если мужчина гетерозиготен) окажутся с Rh+ группой крови. Для организма матери белки, детерминирующие Rh+ группу крови, являются генетически чужеродными, и в ответ на парентеральное их попадание у нее 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 Rh+ эритроциты. У таких детей наблюдается гемолитическая болезнь новорожденных, для лечения которой производят обменное переливание крови. С каждой новой беременностью Rh+ плодом количество антител нарастает, в результате чего гемолитическая болезнь может развиваться в ранние сроки беременности и индуцировать гибель эмбрионов или плодов. Отсюда понятно, что девочкам и женщинам, имеющим Rh- группу крови, ни в коем случае нельзя переливать Rh+ кровь, так как это может повлечь за собой бесплодие. Несовместимость матери и плода возможна и по ABO-системе групп крови.

## НАРУШЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА

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

В норме аминокислота фенилаланин (ФА) с помощью фермента *фенилаланингидроксилазы* превращается в аминокислоту тирозин, которая в свою очередь под действием фермента *тирозины* может превращаться в пигмент меланин. При нарушении активности этих ферментов развиваются два наследственных заболевания человека: фенилкетонурия и альбинизм.

**Фенилкетонурия (ФКУ)** встречается в различных популяциях людей с частотой 1:6 000—10 000, в Беларуси — 1:6 000. Она наследуется по аутосомно-рецессивному типу; больные — рецессивные гомозиготы (aa). Мутантный ген, который отвечает за синтез фермента фенилаланингидроксилазы, картирован (12q22—q24), идентифицирован и секвенирован (определена последовательность нуклеотидов).

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

Диагностика заболевания осуществляется биохимическими методами: еще до развития клинической картины в

мочи определяется ФПВК, в крови — высокое содержание фенилаланина.

Довольно эффективным методом лечения ФКУ является диетотерапия — кормление ребенка пищей с низким содержанием фенилаланина. Для предотвращения необратимых поражений мозга лечение необходимо начинать с первых месяцев жизни и постоянно (обычно в течение 7—10 лет) следить за содержанием фенилаланина в крови. Лечение не обязательно проводить в течение всей жизни, так как мозг взрослого человека устойчив к высоким концентрациям ФПВК.

**Альбинизм** встречается в разных популяциях с разной частотой — от 1:5 000 до 1:25 000. Наиболее распространенная его форма — глазоконный тирозиназонегативный альбинизм наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Основными клиническими проявлениями альбинизма в любом возрасте являются отсутствие меланина в клетках кожи (мелкопигментный ее цвет), очень светлые волосы, светло-серая или светло-голубая радужная оболочка глаз, красный ярлык, повышенная чувствительность к УФ-облучению (вызывает воспалительные заболевания кожи). У больных на коже отсутствуют какие-либо пигментные пятна, снижена острота зрения. Диагностика заболевания не представляет затруднений.

**Алкаптонурия** — первое описанное наследственное заболевание обмена веществ — встречается довольно редко (1:5 000 000). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген картирован — 3q2. Заболевание является следствием генетического дефекта оксидазы, катализирующей превращение гомогентизиновой кислоты в ацетоксусную и фумаровую кислоты.

В основе клинических проявлений этой патологии лежит скопление гомогентизиновой кислоты в соединительной ткани, вследствие чего наблюдается пигментация кожи охри. Большое количество кислоты выводится с мочой, что приводит к ее потемнению при соприкосновении с воздухом. Клинические проявления заболевания нарастают в возрасте 40 лет и старше и характеризуются

поражением позвоночника и суставов конечностей. Диагностику заболевания не представляет затруднений.

### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Наиболее частыми наследственными дефектами, обусловленными нарушением обмена углеводов, являются галактоземия и мукополисахаридозы.

**Галактоземия** встречается с частотой примерно 1:100 000. В основе этого заболевания лежит недостаточность фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГФТ), переводящего галактозо-1-фосфат в уридин-дифосфогалактозу. Галактоза поступает в организм с пищей (лактозой).

В результате недостаточности фермента ГФТ происходит накопление галактозы и галактозо-1-фосфата в крови и разных тканях, выделение их с мочой, накопление в хрусталике галактитола (производное галактозы). Позже происходит нарушение обмена глюкозы в печени, почках, головном мозге вследствие угнетения активности фермента фосфоглюкомутазы. В крови снижается содержание глюкозы, а в моче появляются аминокислоты (метионин, цистеин и др.).

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

Нелеченные больные погибают в первые месяцы жизни от сопутствующих инфекций или печеночной недостаточности, у выживших развиваются катаракта и умственная отсталость. Раннее лечение диетой (исключение из пищи лактозы) обеспечивает нормальное развитие детей.

**Мукополисахаридозы** — группа дефектов катаболизма гликозаминогликанов (ГАГ) с различным типом наследо-

вания. Так, синдромы Гурлер и Маркио наследуются по аутосомно-рецессивному типу, синдром Хантера — по X-сцепленному рецессивному типу. Популяционная частота их не установлена. При этом наблюдается повышенная секреция или внутриклеточное накопление ГАГ вследствие нарушения их расщепления, обусловленного дефектами ферментов — лизосомных гидролаз. Выделяют несколько типов мукополисахаридозов. Наиболее распространен мукополисахаридоз первого типа (синдром Гурлера), обусловленный дефицитом фермента L-индуронидазы, ответственного за катаболизм кислых мукополисахаридов.

Дети с синдромом Гурлер рождаются без видимых нарушений. В первые месяцы жизни черты лица становятся грубыми, западает переносица, развиваются помутнение роговицы, тугоподвижность суставов, искривление позвоночника, увеличиваются печень и селезенка. Из-за большого языка рот открыт. На втором году жизни выявляются короткая шея, воронкообразная грудная клетка, паховые и пупочные грыжи, увеличение головы, губ, мелкие респираторы, ограничение подвижности большинства суставов, прогрессирующая умственная отсталость. Позже поражаются сердце, развиваются глухота и слепота. Больные умирают обычно в возрасте до 10 лет. Диагностика основана на лабораторном исследовании активности ферментов и анализе ГАГ мочи.

### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

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

**Сфинголипидозы** представляют собой болезни накопления сфинголипидов (одной из разновидностей гликолипидов), обусловленные дефектами ферментов, катализирующих их расщепление. Эти болезни встречаются редко (1:100 000) за исключением одной — болезни Тея—Сакса, которая наблюдается преимущественно среди евреев-ашкенази с частотой 1:5 000 новорожденных. Все сфинголипидозы имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, за исключением реже — сцепленного с X-хромосомой.

Сфинголипиды являются важнейшими структурными компонентами мембран клеток, в частности миелиновых оболочек нервных волокон, поэтому при нарушении их обмена поражается большинство жизненно важных органов, в том числе серое и белое вещество головного мозга.

При сфинголипидозах наблюдается выраженный клинический полиморфизм, касающийся как времени начала болезни, так и тяжести ее течения. Эти болезни характеризуются прогрессирующими умственными и двигательными расстройствами вследствие изменений в головном мозге. Наблюдаются поражения костей, паренхиматозных органов (печень, селезенка, почки), кожи и сетчатой оболочки глаз.

При болезни Тея—Сакса психомоторные нарушения начинают развиваться у детей с 4—6 месяцев. Дети становятся апатичными, перестают интересоваться окружающим, у них наблюдается мышечная гипотония. К концу первого года развивается слепота, обусловленная атрофией зрительных нервов; интеллект снижается до уровня идиотии. Постепенно развивается полная обездвиженность, наблюдаются судороги, не поддающиеся терапии. Смерть обычно наступает в 3—4 года.

**Гиперлиппротеинемии** обусловлены нарушениями обмена липидов плазмы крови вследствие дефектов ферментов или клеточных рецепторов. Липиды плазмы крови представляют собой большую группу соединений, в основном жирных кислот, триглицеридов и холестерина. Повышенное содержание липидов в плазме крови может быть мультифакториальным или моногенно обусловленным дефектом. Частота гетерозигот моногенно обусловленных гиперлиппротеинемий в различных популяциях составляет от 1:100 (в Квебеке) до 1:500 (в большинстве европейских стран).

Значение гиперлиппротеинемий и их моногенных форм определяется тем, что метаболизм липидов тесно связан с патогенезом атеросклероза и ишемической болезни сердца. Генетической особенностью гиперхолестеринемии с дефектом рецепторов является то, что повышенный уровень холестерина отмечается и у гетерозигот

(их уровень выше нормы) и они подвержены раннему (в 45—45 лет) развитию инфарктов миокарда. Моногенные гиперлиппротеинемии встречаются у небольшой части больных атеросклерозом.

#### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ПУРИНОВ И ПИРИМИДИНОВ

Наследственные дефекты обмена пуринов и пиримидинов рассмотрим на примере **синдрома Леша—Нихана**.

Синдром Леша—Нихана обусловлен недостаточностью фермента гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы (ГФРТ), который катализирует присоединение свободных пуриновых оснований (гуанина и гипоксантина) к нуклеотидам. Синдром встречается редко (1:300 000 рождений), тип наследования — X-сцепленный рецессивный.

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

#### НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА МЕТАЛЛОВ

Примером нарушения метаболизма металлов может служить нарушение обмена меди.

**Болезнь Вильсона—Коновалова** (гепатоцеребральная дистрофия) обусловлена генной мутацией, в результате которой развивается дефицит фермента, тормозящего синтез белка церулоплазмينا. Последний, в свою очередь, обеспечивает транспорт меди в организме. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Популяционная частота — 1:100 000 новорожденных.

Соединения меди играют большую роль в обменных процессах. Ионы меди входят в состав многих ферментов

митохондрий, участвующих в реакциях окисления. При недостатке церуллоплазмينا повышается концентрация меди в крови и происходит накопление ее в тканях печени и мозга с последующей их дегенерацией. Заболевание чаще проявляется в школьном возрасте. Первыми симптомами могут быть увеличение печени и селезенки, нарушение функций печени, ЦНС, иногда почек, снижение количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в крови. Поражение печени сопровождается желтухой, рвотой, диспепсией, постепенно развивается цирроз. Поражение ЦНС проявляется снижением интеллекта, изменением поведения, дрожанием рук, нарушением глотания, повышением тонуса мышц. Диагностика основана на определении концентрации церуллоплазмينا в сыворотке крови.

#### НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

**Гемофилия А** — тяжелое заболевание, обусловленное дефектом VIII фактора свертывания крови. Встречается с частотой 1:2 500 новорожденных мальчиков. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Ген расположен в длинном плече X-хромосомы (Xq28), структура его установлена.

Заболевание распознается обычно на 2—3-м году жизни, а в тяжелых случаях — при рождении (кровотечения из пупочного канатика, внутрикожные кровоизлияния). Для него характерны множественные гематомы. Преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей (коленные, локтевые, голеностопные), подкожные, внутри- и межмышечные гематомы, кровотечения при травмах и хирургических вмешательствах, наличие крови в моче. Кровоизлияния в полость суставов приводят к развитию стойкой их тугоподвижности из-за остеоартрозов (развитие соединительной ткани в суставах).

**Гемофилия В** обусловлена снижением активности IX фактора свертывания крови. Встречается в 10 раз реже, чем гемофилия А. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Ген картирован — Xq27.

Клинические проявления заболевания сходны с таковыми при гемофилии А.

#### ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

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

Наиболее известной формой аномалии гемоглобинов является **серповидно-клеточная анемия**, при которой в 6-м положении  $\beta$ -цепи гемоглобина глутаминовая кислота заменяется валином (HbS). Эта замена обуславливает пониженную растворимость гемоглобина, и у гомозигот эритроциты приобретают серповидную форму. Гетерозиготные носители HbS в обычных условиях клинически здоровы. У гомозигот с раннего возраста развивается характерная картина хронической гипоксии и анемии, что нередко приводит к смерти. Причина анемии — преждевременная гемолиз и распад эритроцитов, обусловленный низкой способностью HbS связывать и переносить кислород. HbS часто обнаруживается у населения регионов с широким распространением тропической малярии, так как гетерозиготы по HbS невосприимчивы к малярии.

**Талассемии** обусловлены мутациями глобиновых генов, приводящими к уменьшенному содержанию глобина или полному их отсутствию. Причиной  $\alpha$ -талассемий служат полные делеции гемоглобиновых  $\alpha$ -генов. Таких генов четыре, и от количества отсутствующих генов зависит тяжесть заболевания. Они расположены в 16-й хромосоме — 16p13.3. При  $\beta$ -талассемиях имеется дефицит синтеза  $\beta$ -глобина. Генетические дефекты могут быть разнообразными (делеции, точечные мутации и др.). При выраженных талассемиях наблюдается гемолитическая анемия. У гетерозиготных носителей гена  $\beta$ -талассемий выраженные признаки анемии обычно не обнаруживаются.

#### ДРУГИЕ МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Муковисцидоз** (кистофиброз поджелудочной железы) обусловлен мутацией в 7-й хромосоме (7q21—q31). Тип наследования — аутомно-рецессивный. Популяционная частота — 1:2 500.

Муковисцидоз представляет собой множественные поражения желез внешней секреции, проявляющиеся выделением секретов повышенной вязкости, что ведет к застойным явлениям и закупорке протоков в соответствующих органах (легких, поджелудочной железе и кишечнике) с последующими воспалительными процессами и склеротическими изменениями. Заболевание может манифестировать в любом возрасте. У плодов и новорожденных оно проявляется мекониевой непроходимостью. Наиболее частая форма муковисцидоза — легочно-кишечная. При этой форме легочные проявления возникают на 1—2-м году жизни и характеризуются рецидивирующими пневмониями и бронхитами с последующим развитием эмфиземы легких. Кишечные проявления связаны с нарушением активности ферментов поджелудочной железы. Гнилостные процессы в кишечнике приводят к вздутию живота, появлению обильного жирного стула с резким гнилостным запахом. В некоторых случаях развивается цирроз печени. Диагностика основана на клинической картине и выявлении гена CFTR в потовом тесте.

**Ахондроплазия** (хондродистрофия) обусловлена мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов, вызывающей отклонения в активности некоторых ферментов (5-нуклеотидазы, глюкозо-6-фосфатазы), в результате чего нарушается рост и развитие хрящевой ткани в эпифизах трубчатых костей и в основании черепа. Тип наследования — аутомно-доминантный. Популяционная частота — 1:100 000. Не менее 80% случаев болезни обусловлено новой мутацией гена FGFR3, локализованного на 4р.

Характерными признаками заболевания являются низкий рост (120—130 см у взрослых) при сохранении нормальной длины туловища, большой череп с выступающим затылком, западающая переносица. Конечности укорочены в основном за счет проксимальных отделов

бедренной и плечевой костей, кисти широкие и короткие. Дети отстают в моторном развитии, интеллект, как правило, не страдает.

**Миодистрофия Дюшенна (МД)** — тяжелое заболевание, проявляющееся мышечной слабостью и повышенным содержанием в плазме крови креатинфосфокиназы. Встречается с частотой 1:3 500 новорожденных мальчиков. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Ген МД картирован в области Xp21 и детально изучен, что позволяет проводить молекулярно-генетическую диагностику.

Для МД характерно раннее, в возрасте 3—5 лет, начало заболевания: нарастающая слабость в мышцах бедер и таза с постепенным переходом процесса на икроножные мышцы, мышцы верхнего плечевого пояса, спины, живота и др. Появляется утиная походка. Заболевание неуклонно прогрессирует, дети оказываются прикованными к постели с 10—11-летнего возраста. Наблюдается псевдогипертрофия икроножных и ягодичных мышц за счет замещения мышечной ткани соединительной и жировой. Во многих случаях развивается стигматическая мышечная контрактура бедренных и коленных суставов и суставов верхних конечностей вследствие атрофии мышц. Рано снижаются глубокие сухожильные рефлексы. Имеется тенденция к некоторому снижению умственных способностей. Продолжительность жизни больных — 20—35 лет.

**Синдром хрупкой (ломкой) X-хромосомы** — заболевание, характеризующееся умеренной или глубокой умственной отсталостью и рядом физических пороков развития (большие яички, большие оттопыренные ушные раковины, выпуклый лоб и выступающие челюсти). Частота встречаемости — 1:2 000 новорожденных мальчиков. Этим синдромом объясняют до 20% всех случаев тяжелой или умеренной умственной отсталости. Среди гетерозиготных женщин примерно в 30% случаев наблюдаются нарушения психики. Мутантный ген картирован. Он расположен в Xq28. В этом участке происходит снижение конденсации хроматина при культивировании на специальных питательных средах.

## Глава 11

### ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

**Хромосомными болезнями** (хромосомными синдромами) называют комплексы множественных врожденных пороков развития, вызываемых числовыми (геномные мутации) или структурными (хромосомные aberrации) изменениями хромосом, видимыми в световой микроскоп.

Хромосомные aberrации и изменения количества хромосом могут возникать на разных этапах развития организма. Если они возникают в гаметах родителей, то аномалия будет наблюдаться во всех клетках развивающегося организма (*полный мутант*). Если аномалия возникает в процессе эмбрионального развития при дроблении зиготы, кариотип плода будет мозаичным. Формируется такая мозаика следующим образом. В норме все бластомеры содержат одинаковый набор хромосом, идентичный набору зиготы. Однако в отдельных случаях возможно нарушение расхождения хромосом, вследствие чего в разные бластомеры попадет неодинаковое их количество (один бластомер с моносомией, а другой — с трисомией). При последующем дроблении возникают две клеточные линии (*клоны*), сохраняющие особенности аномального кариотипа. В зависимости от стадии, на которой произошло нарушение, и интенсивности размножения клеток число этих клеточных популяций может быть различным. Клетки, берущие начало от нормальных бластомеров, будут иметь неизмененный кариотип. Такое явление называется *генетическим мозаицизмом*. Мозаичные организмы могут содержать несколько (2,3,4 и более) клеточных клонов с различными кариотипами. Это явление может сопровождаться мозаицизмом во всех либо в отдельных органах и системах. При незначительном количестве аномальных клеток фенотипические проявления могут не обнаруживаться.

В основе хромосомных болезней лежат мутации, связанные с либо с нарушением ploидности и изменением числа хромосом (численные нарушения), либо с изменением структуры хромосом (aberrации, или структурные нарушения). Нарушение ploидности представлено лишь одним заболеванием — *синдромом триплоидии*. Это летальная мутация — дети умирают до рождения или в первые часы после рождения. *Синдромы трисомий* — наиболее частая форма численных изменений хромосом. Полная моносомия, совместимая с жизнью, наблюдается только по X-хромосоме. В основе синдромов, обусловленных структурными нарушениями хромосом, лежат либо частичные трисомии (при дупликациях и транслокациях), либо частичные моносомии (при делециях), либо их сочетания.

Хромосомные болезни у новорожденных детей встречаются с частотой примерно 2, 4 случая на 1 000 родившихся. Большинство хромосомных аномалий (полиплоидии, гаплоидии, трисомии по крупным хромосомам, моносомии) несовместимы с жизнью — эмбрионы и плоды элиминируются из организма матери в основном в ранние сроки беременности.

Окончательный диагноз хромосомных болезней устанавливается цитогенетическими методами.

#### ТРИСОМИИ

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

**Синдром Патау** (синдром трисомии 13) встречается с частотой 1: 6 000.

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

Дети с синдромом Патау рождаются с массой тела ниже нормы (2500 г). У них наблюдаются умеренная микроцефалия, нарушение развития различных отделов ЦНС, низкий скошенный лоб, суженные глазные щели, расстояние между которыми уменьшено, микрофтальмия, помутнение роговицы, запавшее переносье, широкое основание носа, деформированные ушные раковины, рас-



щелина верхней губы и неба, полидактилия, флексорное положение кистей, короткая шея. У 80% новорожденных встречаются пороки развития сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, транспозиции сосудов и др. Наблюдаются фиброкистозные изменения поджелудочной железы, добавочные селезенки. Почки увеличены, имеют повышенную дольчатость и кисты в корковом слое. Большинство больных с синдромом Патау (98%) умирают в возрасте до года, оставшиеся в живых страдают глубоким идиотизмом.

**Синдром Эдвардса** (синдром трисомии 18) встречается с частотой примерно 1:7 000. Дети с трисомией 18 чаще рождаются у пожилых матерей. Для женщин старше 45 лет риск родить больного ребенка составляет 0,7%.

Цитогенетически синдром Эдвардса представлен простой трисомией 18. У девочек встречается значительно чаще, чем у мальчиков, что связано, возможно, с большей жизнестойкостью женского организма. Дети с трисомией 18 рождаются с низким весом (в среднем 2177 г), хотя сроки беременности нормальные или даже превышают норму. Фенотипические проявления синдрома Эдвардса многообразны. Наиболее часто отмечаются аномалии мозгового и лицевого черепа. Мозговой череп долихоцефалической формы. Нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие. Глазные щели узкие и короткие. Ушные раковины деформированы и в подавляющем большинстве случаев расположены низко, несколько вытянуты в горизонтальной плоскости. Мочка, а часто и козелок отсутствуют. Наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует. Грудина короткая, из-за чего межреберные промежутки уменьшены и грудная клетка шире и короче нормальной. В 80% случаев наблюдается аномальное развитие стопы: пятка резко выступает, свод провисает (стопа-качалка), большой палец утолщен и укорочен. Из дефектов внутренних органов наиболее часто отмечаются пороки сердца и крупных сосудов: дефект межжелудочковой перегородки, аплазии одной створки клапанов аорты и легочной артерии. У всех больных наблюдаются гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, изменения структур олив.

Продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса невелика: 60% детей умирают в возрасте до 3 месяцев, до года доживает лишь один ребенок из десяти; оставшиеся в живых — глубокие олигофрены.

**Синдром Дауна** (синдром трисомии 21) — самая частая форма хромосомной патологии у человека — 1:750. Достоверно установлено, что дети с синдромом Дауна чаще рождаются у пожилых родителей. Если возраст матери 41—46 лет, то вероятность рождения больного ребенка возрастает до 4,1%.

Цитогенетически синдром Дауна представлен простой трисомией (94% случаев), транслокационной формой или мозаицизмом (4% и 2% соответственно). За возникновение фенотипических проявлений синдрома Дауна отвечает лишь небольшой участок длинного плеча 21-й хромосомы (21q+), и независимо от механизма удвоения развивается типичная клиническая картина.

Масса новорожденных с синдромом Дауна в среднем 3167 г. Для больных характерны округлой формы голова с уплощенным затылком, узкий лоб, широкое, плоское лицо. Типичны эпикант, западающая спинка носа, косой (монголоидный) разрез глазных щелей, пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке), толстые губы, утолщенный язык с глубокими бороздами, выступающий изо рта, маленькие, округлой формы, низко расположенные ушные раковины со свисающим завитком, недоразвитая верхняя челюсть, высокое небо, неправильный рост зубов, короткая шея. Из пороков внутренних органов наиболее типичны дефекты сердечно-сосудистой системы (межжелудочковой или межпредсердной перегородок и др.) и органов пищеварения (атрезии и стенозы различных отделов). У маленьких детей резко выражена мышечная гипотония, а у детей старшего возраста часто обнаруживаются катаракты. Характерна умственная отсталость, преимущественно имбецильность (65—90%); дебильность и идиотия диагностируются примерно в равном соотношении.

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

### ЧАСТИЧНЫЕ ТРИСОМИИ

Помимо полных трисомий, известны синдромы, связанные с частичными трисомиями практически по любой хромосоме. Однако эти синдромы встречаются реже одного случая на 100 000 рождений.

**Синдром трисомии по короткому плечу 9-й хромосомы (9p+)** — наиболее частая форма частичных трисомий.

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

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

### ЧАСТИЧНЫЕ МОНОСОМИИ

Синдромы частичных моносомий распространены примерно с такой же частотой, как и синдромы частичных трисомий. Наиболее известные из них синдромы Вольфа—Хиршхорна и «кошачьего крика».

**Синдром Вольфа—Хиршхорна (4p-)** обусловлен делецией короткого плеча хромосомы 4. Популяционная частота заболевания — около 1 случая на 100 000.

Дети с синдромом Вольфа—Хиршхорна обычно рождаются у молодых родителей, доношенные, но со значительно сниженным весом (около 2000 г). Для таких детей характерна резкая задержка физического и психомоторного развития. У них наблюдаются умеренно выраженная микроцефалия, клювовидный нос, выступающее надпереносье, деформированные низко расположенные ушные раковины, вертикальные складки кожи впереди ушных

раковин, гипотония мышц, значительное снижение реакции на внешние раздражения, судорожные припадки. Отмечаются также расщелины верхней губы и неба, деформации стоп, аномалии глазных яблок, эпикант и маленький рот с опущенными уголками. Из внутренних органов чаще поражается сердце (пороки развития), примерно в половине случаев — почки (гипоплазия и кисты). Большинство детей с синдромом 4p- умирает на первом году жизни. Максимально известный возраст пациента с этим синдромом — 25 лет.

**Синдром «кошачьего крика» (5p-)** обусловлен делецией короткого плеча 5-й хромосомы. Популяционная частота синдрома — примерно 1:45 000.

Для данного синдрома наиболее характерны специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье, лунообразное лицо, мышечная гипотония, умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия, низко расположенные, иногда деформированные ушные раковины, эпикант, антимонголоидный разрез глазных щелей, косоглазие. Иногда наблюдаются аномалии глаз (атрофия зрительного нерва, очаги депигментации сетчатки). Наиболее постоянный признак синдрома — «кошачий» крик обусловлен изменениями гортани: сужением, мягкостью хрящей, отеком или необычной складчатостью слизистой, уменьшением надгортанника. Изменения других органов и систем неспецифичны.

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

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

Дети с синдромом Орбели рождаются с низким весом (2200 г). Клинически синдром сопровождается аномалиями развития всех систем органов. Характерны микроцефалия, отсутствие носовой вырезки (лоб непосредственно переходит в нос), эпикант, антимонголоидный разрез глаз, широкая спинка носа, высокое небо, низко расположенные деформированные ушные раковины. Отмечаются поражения глаз (микрофтальмия, иногда анофталь-

мия, косоглазие, катаракта, ретинобластома), опорно-двигательного аппарата (короткая шея, гипо- или аплазия первого пальца кисти и пяточной кости, синдактилии кистей и стоп), атрезии прямой кишки и заднепроходного отверстия. Часты пороки развития сердца, почек, головного мозга. Для всех детей с синдромом Орбели характерна глубокая олигофрения, возможны потери сознания, судороги.

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

## Глава 12

### ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ И БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ

#### ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Под термином «врожденные пороки развития» понимают стойкие морфологические изменения тканей или органов, выходящие за пределы вариаций их строения. Формирование врожденных пороков развития в результате нарушения нормального течения эмбриогенеза называется *тератогенезом* (*teras, teratos* — урод, чудовище). Наука об этиологии, патогенезе и проявлениях врожденных пороков развития называется *тератологией*. Частота грубых врожденных пороков развития, сопровождающихся нарушением функций, в популяциях человека составляет 2–3%.

Формирование врожденных пороков — результат отклонений от нормального развития особи.

Единый процесс онтогенеза складывается из следующих этапов: 1) гаметогенез, 2) оплодотворение, 3) эмбриональный морфогенез, 4) постэмбриональное развитие.

В результате гаметогенеза образуются половые клетки, несущие в себе генетическую информацию, в процессе реализации которой из одной клетки (зиготы) развивается

многоклеточный организм. При оплодотворении происходит объединение генетической информации материнского и отцовского организмов, что обуславливает комбинативную изменчивость.

Формирование морфологических структур эмбриона (эмбриональный морфогенез) включает эмбриональный гистогенез (возникновение специализированных тканей из малодифференцированных клеток эмбриональных зачатков) и органогенез (развитие органов и систем органов).

Эмбриональный морфогенез осуществляется при взаимодействии генотипа зародыша и организма матери и связан с процессами размножения, роста, дифференцировки, миграции и отмирания клеток. Эти процессы контролируются сложными взаимодействиями генетических, эпигенетических и внешних факторов, определяющих в конечном итоге временную и пространственную последовательность экспрессии (включения и исключения) генов и тем самым — дифференцировку клеток и морфогенез. Нарушение в процессе эмбриогенеза любого из вышеперечисленных механизмов вызывает отклонение от нормального развития, что может реализоваться врожденным пороком.

На внутриклеточном уровне к «пусковым» механизмам нарушения развития относятся изменения молекулярных процессов репликации ДНК, биосинтеза белков-ферментов и др.

К основным клеточным механизмам тератогенеза относятся нарушения размножения, миграции и дифференцировки клеток. Результатом снижения митотической активности клеток могут быть гипоплазии или аплазии органа или его части. В результате нарушения миграции клеток могут развиваться гетеротопии и другие пороки.

Дифференцировка, т. е. образование разнородных клеток, тканей и органов из однородного эмбрионального зачатка, происходит последовательно в течение всего эмбриогенеза. Основным механизмом специализации клеток — дифференциальной активностью генов, в результате которой в разные фазы эмбриогенеза синтезируются специ-

фические для каждой стадии ферменты, которые в основном и обеспечивают специализацию клеток. Если нарушается механизм включения и выключения отдельных блоков генов, то это приводит к развитию различных пороков.

К основным механизмам тератогенеза на тканевом уровне относятся гибель отдельных клеточных масс, замедление распада и рассасывания клеток, отмирающих в ходе нормального эмбриогенеза, и нарушение адгезии тканей. Физиологическая гибель клеток происходит под действием лизосомальных ферментов в процессе окончательного формирования органов. Такая первичная гибель клеток наблюдается при слиянии небных отростков, открытии естественных отверстий, формировании пальцев. Задержка или замедление физиологического распада клеток могут приводить к синдактилии, атрезиям и др. порокам развития.

К врожденным порокам развития относятся следующие нарушения:

*Агенезия* — врожденное отсутствие органа (например, пальца, кисти).

*Аплазия* — врожденное отсутствие органа с сохранением его сосудистой ножки (например, почки).

*Атрезия* — полное отсутствие канала или естественного отверстия (например, анального).

*Гипоплазия* — недоразвитие органа, уменьшение его массы или размеров (например, руки).

*Гетеротопия* — наличие клеток, тканей или целых участков органа в другом органе или в нетипичном для них месте (например, участки клеток поджелудочной железы в дивертикуле Меккеля).

*Стеноз* — сужение канала или отверстия (например, привратника).

*Удвоение* — увеличение в числе того или иного органа или части его (например, удвоение матки, полидактилия).

*Эктопия* — расположение органа в необычном месте (например, почки в тазу).

Врожденные пороки развития могут проявляться и другими изменениями органов. Так как они чрезвычайно

многообразны, классификация их затруднена. Наиболее распространены классификации по этиологическому принципу и по локализации.

По этиологическому признаку различают три группы пороков: наследственные, экзогенные и мультифакториальные.

К *наследственным* относят пороки, возникшие в результате мутаций. В зависимости от вида изменений генетического материала наследственно обусловленные пороки подразделяют на генные и хромосомные.

В группу *экзогенных* объединяют пороки, обусловленные действием тератогенных факторов непосредственно на эмбрион или плод.

Пороки *мультифакториальной* (комбинированной) этиологии являются результатом совместного воздействия генетических и экзогенных факторов.

Условность приведенной этиологической классификации очевидна. Вместе с тем для медико-генетического прогноза важно знать, какой из факторов является ведущим (генетический или средовой).

По объекту воздействия тератогенных факторов врожденные пороки могут быть разделены на: гамеопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии.

*Гамеопатии* — наследственно обусловленные врожденные пороки, в основе которых лежат мутации в половых клетках родителей (например, синдром Дауна, обусловленный свободной трисомией; все врожденные пороки, обусловленные новой доминантной мутацией).

*Бластопатиями* называют поражения бластоцисты, т. е. зародыша первых 15 дней после оплодотворения. Следствием бластопатий являются двойниковые пороки, циклопия и др.

*Эмбриопатии* — врожденные пороки, возникшие в результате повреждения эмбриона (с 16-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели). К последствиям эмбриопатий относятся диабетические, алкогольные, медикаментозные и многие другие пороки.

*Фетопатии* — повреждения плода (от 9-й недели до рождения). Пороки этой группы сравнительно редки. К ним можно отнести крипторхизм, гипоплазии и др.

По локализации в организме врожденные пороки подразделяют на *изолированные* (одиночные), локализованные в одном органе (стеноз привратника), *системные* — в пределах одной системы органов (хондродисплазия) и *множественные* — в органах двух и более систем (сочетание расщелины губы, косопласти и порока сердца).

Наиболее распространена классификация изолированных врожденных пороков развития, основанная на анатомо-физиологических принципах деления тела человека на системы органов (пороки ЦНС и органов чувств, сердечно-сосудистой системы и т. д.). Множественные пороки чаще классифицируют по этиологическому принципу (хромосомные синдромы, генные синдромы, синдромы, обусловленные экзогенными факторами, и др.).

#### БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ

Болезни с наследственным предрасположением отличаются от типично моногенных болезней тем, что для их проявления необходимо действие определенных факторов внешней среды. Их генетическая природа двойственна.

**Моногенные болезни** с наследственной предрасположенностью детерминируются также одним мутантным геном, но для их проявления требуется обязательное действие конкретного фактора внешней среды, который по отношению к данной болезни может рассматриваться как специфический.

Эти заболевания относительно немногочисленны, они наследуются по законам Менделя, их профилактика и лечение достаточно разработаны и эффективны. Учитывая важную роль средовых факторов в проявлении этих заболеваний, их следует рассматривать как наследственно обусловленные патологические реакции на действие внешних факторов. Это может быть извращенное реагирование на фармакологические препараты (сульфаниламиды, фенацетин, примидин и др.), на загрязнение атмосферы (полициклические углеводороды), на пищевые вещества и добавки (лактоза, шоколад, алкоголь), на физические (холод, ультрафиолетовые лучи) и биологические (вакцины, аллергены) факторы.

**Полигенные болезни** с наследственным предрасположением детерминируются многими генами, каждый из которых является скорее нормальным, чем измененным. Идентификация таких генов весьма затруднена. Их патогенное действие осуществляется во взаимодействии с комплексом факторов внешней среды. Это *мультифакториальные болезни*.

Мультифакториальные болезни составляют 90% хронических неинфекционных болезней различных систем и органов человека (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, язвенная болезнь, шизофрения и др.). Относительная роль генетических и средовых факторов различна не только для конкретной болезни, но и для каждого человека.

При мультифакториальных заболеваниях всегда присутствует полигенный компонент, состоящий из взаимодействующих друг с другом мутантных генов. Индивид, унаследовавший соответствующую комбинацию этих генов, переходит «порог риска»; с этого момента факторы окружающей среды определяют, разовьется ли у данного лица и в какой степени клиническое проявление болезни. Для того чтобы аналогичный синдром проявился у другого члена данной семьи, он должен унаследовать идентичную или подобную комбинацию этих генов. Так как каждый из близких родственников больного (родители, родные сибсы, дети) имеют половину его генов, то все они рискуют приобрести тот же полигенный синдром. Чем отдаленнее степень родства, тем меньше вероятность наследования такой же комбинации генов. Кроме того, вероятность наследования «рискованной» комбинации генов уменьшается по мере увеличения числа генов, необходимых для проявления данного признака.

Поскольку точное число генов, ответственных за мультифакториальные признаки, неизвестно, то расчет риска наследования для родственников больного индивида основывается на эмпирических оценках, т. е. прямым подсчетом соотношений больных и здоровых родственников в ранее зарегистрированных семьях (табл. 4). Риск повторения многофакторных условий меняется от семьи к семье, и его оценка в значительной степени зависит от

Таблица 4. Эмпирические оценки риска для некоторых мультифакториальных болезней и врожденных пороков развития

Болезнь	Оценка риска для ближайших родственников, %
Расщелина губы и неба	3
Врожденные пороки сердца	4
Ишемическая болезнь сердца	8 для мужчин, 3 для женщин
Сахарный диабет	5—10
Эпилепсия	5—10
Гипертоническая болезнь	10
Маниакально-депрессивный психоз	10—15
Псориаз	10—15
Шизофрения	15

количества уже пораженных членов семьи и от тяжести заболевания. Чем больше число пораженных родственников и чем тяжелее заболевание, тем выше риск для остальных родственников.

В последние годы установлено, что по крайней мере треть всех генных локусов содержит полиморфные аллели, различающиеся у разных индивидов. Столь большая вариация генов создает основу для различной степени генетической предрасположенности, на которую могут налагаться действия факторов внешней среды. Наиболее очевидно ассоциируются с предрасположенностью к специфическим заболеваниям генетические локусы, образующие HLA-систему (главный генный комплекс гистосовместимости). В коротком плече хромосомы 6 (6p23) находится четыре тесно сцепленных, но различных локуса (A, B, C, D), связанные с HLA-комплексом. Их гены определяют синтез белков, расположенных на поверхности мембран клеток и позволяющих иммунной системе организма отличать собственные клетки от чужеродных. В популяциях людей каждый HLA-локус состоит из многочисленных аллелей, например локус HLA-B имеет 20 аллелей.

Многими исследователями показано, что определенные аллели HLA-локусов отвечают за предрасположенность организма человека к некоторым специфическим

заболеваниям. Например, если человек наследует аллель В 27 в локусе HLA-B, то вероятность развития у него анкилозирующего спондилита в 121 раз выше, чем у человека, не имеющего данного гена. Тем не менее анкилозирующий спондилит остается мультифакториальным заболеванием, поскольку для его развития необходимы помимо В-27 и другие аллели. По этой причине болезнь развивается не более чем у 15% людей, унаследовавших эту аллель.

Установлена зависимость частоты некоторых заболеваний от групп крови по АВ0-системе. Так, обладатели I(0) группы крови чаще других болеют язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, обладатели II(A) группы крови — ишемической болезнью сердца, ревматизмом, раком желудка.

Для современного этапа развития медицинской генетики характерно описание большого числа новых наследственных болезней и синдромов. Практические врачи все чаще выявляют значительные различия в течении семейных форм заболеваний, не укладывающихся в классическое описание болезни. Эти наблюдения свидетельствуют о полиморфизме и наследственной гетерогенности, свойственным наследственной патологии человека. В основе этого явления часто лежит взаимодействие генов, при котором многие признаки детерминируются несколькими генами. В других случаях один ген способен оказывать влияние на развитие нескольких признаков (явление плейотропии).

## Глава 13

### МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Медико-генетическое консультирование — отрасль профилактической медицины, главной целью которой является снижение количества генетически обусловленных болезней и врожденных пороков развития. Появление

III  
Ф  
Ф  
II  
C  
M  
P  
Ф  
Г  
I  
I  
I  
I  
I  
ние генетической консультации как самостоятельного учреждения обычно связывают с именем S. C. Reed (1947), однако еще в 30-х годах русский клиницист-невропатолог С. Н. Давиденков проводил генетическое консультирование и сформулировал основные положения по методике консультирования семей с наследственными заболеваниями нервной системы (1934). Современная генетическая консультация призвана служить интересам семьи и общества.

*Цель генетической консультации* — установление степени генетического риска в обследуемой семье и разъяснение супругам в доступной форме медико-генетического заключения.

*Задачи медико-генетического консультирования:*

- 1) ретро- и проспективное консультирование семей и больных с наследственной или врожденной патологией;
- 2) пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний;
- 3) помощь врачам различных специальностей в постановке диагноза заболевания, если для этого требуются специальные генетические методы исследования;
- 4) доведение пациенту и его семье в доступной форме информации о степени риска иметь больных детей и оказание им помощи в принятии решения;
- 5) ведение территориального регистра семей и больных с наследственной и врожденной патологией и их диспансерное наблюдение;
- 6) пропаганда медико-генетических знаний среди населения.

Иначе говоря, задачами генетической консультации является составление генетического прогноза в семье индивидуума с аномалией физического, психического либо полового развития и выбор профилактических мероприятий по предупреждению рождения больного ребенка.

Составление генетического прогноза включает три этапа.

1. *Определение степени генетического риска.* Под генетическим риском понимают вероятность (от 0 до 100%)

проявления определенной аномалии у самого пациента (пробанда) или его родственников. Общий риск проявления генетически обусловленной аномалии для популяций европейцев составляет 3—5% (генетический груз), поэтому риск, который не превышает 5%, расценивается как низкий. Генетический риск до 10% называют повышенным в легкой степени, до 20% — повышенным в средней степени и свыше 20% — высоким. С генетической точки зрения можно пренебречь риском, не выходящим за пределы повышенного в легкой степени, и не считать его противопоказанием к деторождению даже тогда, когда нет возможности пренатальной диагностики предполагаемой аномалии. В любом случае семья должна знать о степени генетического риска для решения вопроса о планировании беременности или ее прерывании. Врач-генетик лишь оказывает помощь в принятии такого решения.

2. *Оценка тяжести медицинских и социальных последствий предполагаемой аномалии.* Степень генетического риска далеко не всегда соответствует степени тяжести ожидаемого страдания. Например, полидактилия (аутосомно-доминантный тип наследования, высокая степень генетического риска — не менее 50%) может быть легко устранена соответствующей корригирующей операцией, и человек может вести нормальный образ жизни, в то время как фенилкетонурия, риск повторения которой у детей гетерозиготных родителей составляет 25%, это тяжелое заболевание, плохо поддающееся лечению. Степень страдания во втором случае с точки зрения медицины и социальных последствий для больного и его семьи расценивается как тяжелая.

3. *Перспектива применения и эффективность методов пренатальной диагностики.* На третьем этапе медико-генетического консультирования врач-генетик должен оценить перспективы применения и эффективность методов пренатальной диагностики. Достижения в этой области позволяют планировать деторождение в семьях с высоким риском наследования тяжелой патологии (болезнь Дауна, мукополисахаридоз, гемофилия, муковисцидоз и др.), так как эти заболевания могут быть выявлены методами пренатальной диагностики.

*Показания для направления семьи в медико-генетическую консультацию:*

- 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 с недоразвитием вторичных половых признаков;
- кровное родство между супругами.

При медико-генетическом консультировании возникает ряд *трудностей морально-этического характера*:

1) вмешательство в семейную тайну при сборе данных для построения родословных, при выявлении носителей патологического гена, при несовпадении паспортного и биологического отцовства и др. Проблема разрешается корректным отношением врача к пациенту;

2) ответственность врача-генетика за дачу совета на основании вероятностного прогноза. Необходимо, чтобы пациент правильно понял медико-генетическую информацию. Консультант не должен давать категорических советов. Окончательное решение принимают сами консультирующиеся.

#### **ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА**

Можно выделить три подхода к терапии наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью — это симптоматическое, патогенетическое и этиологическое лечение.

**Симптоматическое лечение** применяют при всех наследственных болезнях: при болях — анальгетики, при возбуждении — успокаивающие, при муковисцидозе — вещества, разжижающие слизь, при воспалительных процессах — антибиотики и т. п. При врожденных пороках

развития широко применяется хирургическое лечение (удаление дополнительных пальцев, устранение стенозов и атрезий, пороков развития сердца, пластические операции при дефектах лица и др.).

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

— коррекция обмена: ограничение или исключение из пищи неметаболизируемого вещества (например, фенилаланина), освобождение от продуктов обмена путем усиленного их выведения, плазмафереза или гемосорбции (например, фенилпировиноградной кислоты);

— метаболическая ингибция — применяется в тех случаях, когда надо снизить интенсивность синтеза накапливаемого при наследственной болезни субстрата (например, мочевой кислоты при подагре);

— возмещение продукта (заместительная терапия) — применяется при наличии у больного аномальных ферментов, не обеспечивающих выработку продукта (например, введение тироксина при гипотиреозе, гормона роста при карликовости, инсулина при диабете, некоторых коферментов и ферментов при ферментопатиях);

— угнетение синтеза ферментов при их излишках (например, креатинфосфокиназы при миодистрофии Дюшенна) и др.

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



# ПРИЛОЖЕНИЕ ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА\*

## Хромосома 1

1p36.3	NB, NBS	Нейробластомы супрессор
1p36.3	TNFR2	Некроза опухоли фактор, Рц
1p36.2	FGR, SRC2	Онкоген FGR
1p36.2-p34	EKV	Эритрокератодермия переменная
1p36.2-p34	RH	РЕЗУС КЛАСТЕР
1p36.2-p34	SC	Группа крови Scianpa
1p36.13	D1S1733E	Нейробластома, абберантный ген
1p36.1-p35	LAP18, SMN	Лейкоз, фосфобелок p18 (статмин)
1p36.1-p34	ALPL, HOPS	Фосфатаза щелочная, печень/кость/почка
1p36	BRCD2	Рак протоков грудной железы
1p36	CMM, MLM	Кожная злокачественная меланома / диспластический невус
1p36-p35	CMT2	Шарко—Мари—Тута болезнь, тип 2
1p35	EBVS1	Эпштейна—Барр вируса сайт интеграции
1p35	PLA2B, PLA	Фосфолипаза A2 (синовиальная жидкость)
1p35-p34.3	CSF3R	Колонистимулирующего фактора — 3 Рц (гранулоциты)
1p34	EDN2	Эндотелин-2
1p34	HUD, PNEM	HU-Ag D (паранеопластический Ag энцефаломиелита)
1p34	MPL	Миелолейкоза мышей вирус, гомолог (R, *159530)

\* По Mendelian Inheritance in Man McKusik V.A. Baltimore, Johns Hopkins University Press, Aries System Corporation, 1995.

Примечание. Слева направо: локус, название гена, кодируемый белок или патология, связанная с этим геном. Помимо общепринятых, введены аббревиатуры: пп — полипептид, Рц — рецептор.

1p32	BLYM	Онкоген BLYM
1p32	DFNA2	Глухота нейросенсорная, тип 2
1p32	EDM2	Эпифизарная множественная дисплазия, тип 2
1p32	MYCL1, LMY	Онкоген MYC, карцинома легкого
1p32	TAL1, TCL5	T-клеточный ОЛЛ
1p32-p31	VCAM1	Молекула адгезии сосудистых клеток 1
1p22-p21	F3, TFA	Фактор свертывания 111
1p21-p13.3	CD53, MOX4	CD53 Ag (панлейкоцитарный маркер)
1p21-p13	STGD, FFM	Штаргардта болезнь
1p21-p13	CSF1, MCSF	Колонистимулирующий фактор — 1 (макрофагальный)
1p21-p13.3	WS2B	Варденбурга синдром, тип 2B
1p13	CD2	CD2 Ag (p50), эритроцитов барана Рц
1p13	CD58, LFA3	CD58 Ag (лимфоцитов Ag 3)
1p13	NRAS	Нейробластомы RAS (v-ras) онкоген, гомолог
1p13	TSHB	ТТГ, β-пп (врожденный гипотиреоз, p, 1p22, *188540)
1p11-q11	CDCC	Идиопатическая семейная кардиомиопатия
1p	PCHC	Феохромоцитома
1q2	CAE1	Врожденная катаракта (R, *116200)
1q21	MCL1	Миелоидная лимфома (R, *159552)
1q21	RCCP1	Сосочковая карцинома почки
1q21-q22	FY, GPD	Группа крови Duffy
1q21-q23	CD1A, D-E	Тимоцитоз Ag CD1 (A, B, C, D, E)
1q21-q23	CRP	C-реактивный белок
1q21-q23	PE1	Онкоген PE-1
1q21-q31	GLC1A, POA	Глаукома 1, открытоугольная
1q21.3-q22	CD48, BCM1	CD48 Ag (B-клеток мембранный белок)
1q23	F5	Фактор свертывания V

1q23-q24	TRK	Онкоген TRK
1q31	EBR2A	Эпидермолиз врожденный буллезный (Херлица)
1q31	SSA2	Синдрома Шегрена Ag A2 (60 кД, рибонуклеопротеидный Ag SS-A/Ro)
1q31-q32.1	RP12	Ретинит пигментный 12 (p)
1q32	RCAC	КОМПЛЕМЕНТА АКТИВАЦИИ КЛАСТЕР
1q32	CD34	CD34 Ag
1q32	CR2, C3DR	Комплемента компонент (3d/Эп-стайна—Барр вирус) рецептор-2
1q32	HFI, CFH	H фактор-1 (комплемент)
1q32	REN	Ренин
1q32	VWS, LPS	Ван дер Вуда синдром (носительство гена, разной степени расщепление губы и неба)
1q41	TGFB2	Трансформирующий фактор роста, $\beta$ -2
1q42-q43	AGT	Ангиотензиноген
1q42-q43	RAB4	Онкоген RAB4
Xp.1	HKR3	Онкоген HKR3

#### Хромосома 2

2p25.3	D2S448, MG	Меланома, ассоциированный ген
2p25	POMC	Проопиомеланокортин (АКТГ/ $\beta$ -липотропин)
2p24.1	MYCN, NMYC	Онкоген NMYC
2p24	APOB	Аполипопротеин В [включая Ag(x) Ag]
2p24-p21	SPG4	Спастическая параплегия-4 (R)
2p23	ALK	Анапластической лимфомы киназа (Ki-1)
2p23-p21	MPV17	Гомолог гломерулосклероза и нефротического синдрома мышц
2p21	HPE2, HPC	Голопрозэнцефалия-2
2p21	LHCGR	Лютеинизирующий гормон/хориальный гонадотрофин, Рц

2p16-p15	COCA1, FCC	Рак толстой кишки, семейный, аполипозный, тип 1
2p16-p13	LGMD2B	Тазово-плечевая мышечная дистрофия (p)
2p13	TGFA	Трансформирующий фактор роста, $\alpha$
2p13-p12	REL	Онкоген REL
2p12	CD8A CD8B	CD8 Ag, $\alpha$ пп (p32, p37)
2p12	IGK	ИММУНОГЛОБУЛИНА КАППА ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ КЛАСТЕР
2p12	PAP	Панкреатит-ассоциированный белок
2p11.2	LIS2	Лиссэнцефалии ген 2
2cen-q13	RALB	RAS-подобный белок В
2q	TBS, BCG	Микобактериальные инфекции, подверженность
2q12-q21	DBI	Ингибитор связывания диазепама
2q13	NPH1	Нефронофтиз ювенильный
2q13-q14	PROC	Белок С (инактиватор факторов свертывания Va и VIIIa)
2q14-q21	GYPC, GE	Гликофорин С (группа крови Gerbich)
2q14-q21	LCO	Рака печени онкоген
2q14-q21	RAB6	Онкоген RAB6
2q23	DPP4, CD26	Дипептидилпептидаза IV (CD26)
2q24-q31	LRP2	Относящийся к ЛНП белок 2
2q31	IDDM7	Инсулинозависимый <i>diabetes mellitus</i> 7
2q32	WSS	Сморщенной кожи синдром
2q33	PLCL	Делетированная фосфолипаза С при карциноме легкого
2q33-q34	CD28	CD28 Ag (Tr44)
2q33-q34	CHRNA, ACH	Холинергический рецептор, никотиновый
2q33-q35	ALS2	БАС-2 (ювенильная форма)
2q34	TCL4	T-клеточный лейкоз/лимфома-4
2q35	PAX3, WS1	Варденбурга синдром, типы 1 и 3

2q36	COL4A3	Коллаген IV, $\alpha$ -3 пп (Гудпасчера Ag)
2q36-q37	GCG	Глюкагон
2q37	BDE, BMDR	Брахидактилия типа E и умственного отставания синдром
2q37	HDLBP	ЛВП-связывающий белок
2q37.1	SAG	S-Ag; сетчатка и шишковидная железа (аррестин), болезнь Огуши
Xp.2	GLI2	Семейства генов GLI-Kruppel ген GLI2 (Онкоген GLI2) [от <i>gliomas</i> ; при глиомах мозга найдена амплификация этих генов]
Xp.2	SRD5A2	Стероидов-5- $\alpha$ -редуктаза [КФ 1.3.99.5], $\alpha$ -пп-2, мужской псевдогермафродитизм из-за недостаточности фермента
Xp.2	UGT1A1	УДФ-глюкуронилтрансфераза-I, Криглера—Нейяра синдром
Xp.2	UV24	УФ-повреждение, репарация
Хромосома 3		
3pter-p21	CCK	Холецистокинин
3p26-p25	VHL	Линдау болезнь
3p25.3	PHS	Паллистера—Холла синдром (гипоталамическая гамартобластома, гипопитуитаризм, полидактилия, атрезия ануса)
3p25	RAF1	Онкоген RAF1
3p25	XPC, XPCC	Пигментная ксеродерма
3p24.3	THRB, ERBA	Тиреоидных гормонов Rц, $\beta$ ( <i>v-erb-a</i> онкогена гомолог 2)
3p23-p21	SCLC1	Мелкоклеточная карцинома легкого
3p22	HHT2	Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, тип II
3p22	TGFBR2	Трансформирующий фактор роста, $\beta$ , Rц (70—80 кД)
3p22	VIPR1	Вазоактивный интестинальный пептид, Rц I

3p22-p21.1	PTHR	ПТГ Rц
3p21.1	ALAS1	Аминолевулинат, $\sigma$ , синтетаза-1
3p21.1-p12	SCA7, OPCA	Спиноцеребеллярная атаксия 7 (оливопонтocereбеллярная атрофия с дегенерацией сетчатки)
3p21	ARH12, RHO	Онкоген RHO H12
3p21	DAG1, DAG	Дистрофин-ассоциированный гликопротеин-1
3p21-p14	HRH1	Гистамина Rц, H1
3p14.2	RCA1, HRCA	Почечная карцинома, семейная
3p14.1-p12.3	MITF, WS2A	Ассоциированный с микрофтальмией фактор транскрипции; Варденбурга синдром, тип 2A
3p13-p12	BBS3	Барде—Бидла синдром 3
3p12	GBE1	Ветвящий (гликоген) фермент
3p11.1	PROS1	Белок S, $\alpha$
3p	TRH	Тиролиберин
3q	HHD	Хейли—Хейли болезнь
3q13	FIH	Гипопаратиреоидизм
3q2	AKU	Алкаптонурия
3q21	TF	Трансферрин
3q21-q23	ACPP	Кислая фосфатаза, простата
3q21-q24	HHC1, FHH	Гипокальциурическая гиперкальциемия I
3q21-q25	AGTR1, AGT	Ангиотензина рецептор I
3q21-q25	USH3	Ашера—Барни синдром (пузырчатка эритематозная, Сенира — Ашера синдром)
3q22-q23	BPES	Блефарофимоз, эпикант, птоз
3q26	EVI1	Онкоген EVI1
3q26	MDS1	Миелодисплазии синдром I
3q26.2	TFRC	Трансферрина Rц
3q26.3	CDL	Корнелии де Ланге синдром
3q26.3-q27	SOX2 SRY	Определяющая пол область Y
3q27	BCL6	B-клеточный ОЛЛ/лимфома-6
3q28	SST	Соматостатин

3q28-qter	OPA1	Зрительная атрофия 1 (R)
3q29	MF12, MAP9	Меланома-ассоциированный Ag p97
Xp.3	HV1S	Чувствительность к вирусу герпеса
<b>Хромосома 4</b>		
4p16.3	HD, IT15	Хантингтин
4p16.3	IDUA, IDA	Идуронидаза, $\alpha$ -L
4p16.3	WHCR	Синдром Вольфа (низкий рост, микроцефалия, судорожные припадки, множественные аномалии развития)
4p16	CRSA, CRS3	Краниосиностоз, тип Аделаида
4p16-p14	CDPR	Хондродисплазия
4p	WFRS	DIDMOAD-синдром
4q11-q13	AFP, HPAFP	$\alpha$ -фетопроtein
4q11-q13	JPD	Периодонтит ювенильный
4q12	GC, DBP	Витамин D-связывающий белок
4q12	KIT, PBT	Онкоген v-kit
4q12-q13.3	CENPC	Центромерный аутоантиген C (140 кД)
4q13-q21	DGI1	Несовершенный дентиногенез
4q21	FGF5	Фибробластов фактор роста
4q21	GRO, MIP2	Онкогены GRO (стимуляция роста меланомы)
4q21	MLLT2, AF4	Миелоидный/лимфоидный или смешанный лейкоз
4q21-q23	P KD2, P KD4	Поликистозная болезнь почек 2 (R)
4q21.2	GNRHR	Гонадолиберина Rц
4q24-q25	CENPE	Центромеры аутоантиген E (312 кД)
4q25	EGF	Фактор роста эпидермиса
4q25-q26	RGS	Синдром Ригера (*180500, множественные аномалии развития глаза)
4q25-q27	FGF2, FGFB	Фактор роста фибробластов (основной)

4q28	FGC	ФИБРИНОГЕНА КЛАСТЕР
4q28-q31	ASMD	Дисгенезия переднего сегмента глаза [*107250]
4q28-q31	GYPB, E, SS	Гликофорин В и Е (включая Ss группу крови)
4q28-q31	HCL2, RHC	Красные волосы
4q28-q31	SF	Stoltzfus (Sf) группа крови
4q28-q31	TYS	Склеротилос [*181600, врожденная кератодермия, гипоплазия ногтей]
4q28.2	GYPA, MN	Гликофорин А (включая MN группу крови)
4q31.1	MLR, MCR	Альдостерона рецептор
4q32.1	HVBS6	Гепатита В вируса сайт интеграции 6
4q35	F11	Фактор свертывания XI
4q35	FSHMD1A, F	Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия 1A
4q35	KLK3	Калликреин плазмы (фактор Флетчера)
<b>Хромосома 5</b>		
5p15	SRD5A1	Стероидов 5- $\alpha$ -редуктаза
5p14-p12	NPR3, ANPR	Натриуретического пептида Rц
5p13-p12	GHR	Гормона роста Rц
5p13-p12	BBBG	Гипоспадии-дисфагии синдром (Опица BBBG синдром)
5p13-p12	PRLR	Rц пролактина
5q11.2	KFS	Клиппеля—Фейля синдром
5q11.2	DHFR	Дигидрофолатредуктаза
5q11.2	CRHBP	Кортиколиберин-связывающий белок
5q11.2S	CZD1	Шизофренического расстройства сайт 1
5q12-q32	MAR	Макроцитарная рефрактерная анемия
5q12.2	SMA	Спинальная мышечная атрофия

5q13	F2R	Фактор свертывания II (тромбин), Рц
5q13.3	CKMT2	КФК митохондриальная
5q21	MCC	Мутация при колоректальной карциноме
5q21-q22	APC, GS, F	Аденоматозный полипоз кишечника (синдром Тюрко)
5q22-q33.3	CDGG1	Роговицы дистрофия, Gгоепоиw тип I
5q22.3	LGMD1	Тазово-плечевая мышечная (R)
5q23	DTS, HBEGF	Чувствительность к дифтерийному токсину
5q23-q31	ITGA2, CD4	Интегрин, $\alpha$ -2 (CD49B; $\alpha$ -2 субъединица VLA-2 Рц, тромбоцитов Ag, Br)
5q31	FGF1, FGFA	Фактор роста фибробластов 1 (кислый)
5q31-q32	PDGFRB, PD	Фактор роста из тромбоцитов, $\beta$ -пп
5q31-q33	DFNA1, LFH	Глухота (R)
5q31.1	CD14	CD14 Ag
5q31.1	CSF2, GMCS	Колонiestимулирующий фактор-2 (гранулоциты-макрофаги)
5q31.1	IL3, IL4, IL5, IL9	ИЛ3, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9
5q31.1	IL12B, NKS	ИЛ12В (естественных киллеров стимулирующий фактор 2, р40)
5q32	CD74, DHLA	CD74 Ag
5q32-q33.1	TCOF1, MFD	Тричера—Коллинза синдром
5q33-qter	F12, HAF	Фактор свертывания XII (Хагемана фактор)
5q33.2	CSF1R, FMS	Колонiestимулирующего фактора-1 Рц; онкоген FMS
<b>Хромосома 6</b>		
6pter-p22	SCZD3	Шизофренического расстройства сайт 3
6p24.3	OFC1, CL	Расщепление губы с или без расщепления неба
6p25-p24	F13A1, F13	Фактор свертывания XIII, пп А

6p24-p23	EDN1	Эндотелин-1
6p23	SCA1	Спинаocerebellарная атаксия I (оливопонтocerebellарная атаксия I, R)
6p22.2	PRL	Пролактин
6p21.3	AS, ANS	Анкилозирующий спондилит
6p21.3	ASD2	Дефект межпредсердной перегородки
6p21.3	DYLX2, DLX	Дислексия специфическая, 2
6p21.3	EJM1, JME	Эпилепсия ювенильная миоклоническая 1
6p21.3	GLYS1	Глюкозурия
6p21.3	HFE	Гемохроматоз
6p21.3	MHC	ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ
6p21.3	HLA-A	HLA-A
6p21.3	HLA-B	HLA-B
6p21.3	HLA-C	HLA-C
6p21.3	HLA-CDA12	МНС, класс I (HLA-F)
6p21.3	HLA-DMA, R	МНС, класс II, DM $\alpha$
6p21.3	HLA-DMB, R	МНС, класс II, DM $\beta$
6p21.3	HLA-DOB	МНС, класс II, DO $\beta$
6p21.3	HLA-DPA1	HLA-DP
6p21.3	HLA-DPB1	МНС, класс II, DP $\beta$ -1
6p21.3	HLA-DQA1	МНС, класс II, DQ $\alpha$ -1
6p21.3	HLA-DQB1	МНС, класс II, DQ $\beta$ -1
6p21.3	HLA-DRA	HLA-DR
6p21.3	HLA-DNA	HLA-DZ
6p21.3	HLA-E	HLA-E
6p21.3	HLA-G	HLA-G гистосовместимости Ag, класс I
6p21.3	HLA-H	HLA-H гистосовместимости Ag, класс I
6p21.3	HMAA, HMAB	Моноцитов Ag A и B
6p21.3	IDDM1	Сахарный диабет типа I
6p21.3	OLFR2	Обонятельный Рц

6p21.3	PDB	Педжета болезнь кости
6p21.3	RP14	Ретинит пигментный-14 (p)
6p21.3	RWS	Чувствительность к амброзии
6p21.3	TNFA, TNFB	Некроза опухоли фактор
6p21.3	LAP	Паралич аддуктора гортани
6p21.2	PIM1	Онкоген PIM1
6p21.1-p12	PKHD1, ARP	Поликистоз почки (p)
6p21.1-cen	RDS, RP7	Дегенерация сетчатки медленная
6p21-qter	TPX1	Тестикулярно-специфичный белок TPX1
6p12-p11	BPAG1	Буллезного пемфигоида Ag 1
6p12-p11	KRAS1P	Онкоген v-Ki-ras 1
6p 1	CS1	Неподвижных ресничек синдром
6cen-q14	STGD3	Дистрофия желтого пятна
6q13-q15	OA3, OAR	Глазной альбинизм (p)
6q14-q15	CNR	Каннабиноидов Pц
6q14-q15	HTR1E	Серотонина Pц
6q14-q15	SIASD, SLD	Сиаловых кислот болезнь накопления
6q14-q16.2	MCDRI	Дистрофия желтого пятна (North Carolina тип)
6q21	CD24	CD24 Ag
6q21-q23.2	GJA1, CX43	Коннексин-43
6q22	MYB	Гомолог онкогена v-myb
6q24-q25	OPRM1	Рецептор опиоидов
6q24-q27	IDDM5	Инсулинзависимый сахарный диабет
6q24-q27	MAS1	Онкоген MAS1
6q25-q26	RCD1	Дистрофия колбочек
6q25.1	ESR	Эстрогена Pц
6q26-q27	OVCS	Рак яичника
6q26-q27	VIP	Вазоактивный интестинальный пептид
Хр.6	FEA F9	Эмбриональный Ag
Хр.6	PBCA	β-Клетки поджелудочной железы, агенезия

## Хромосома 7

7p22-p15	RALA	RAS-подобный белок A
7p21.3	CRS, CSO	Краниосиностоз типа I
7p21	ACS3, SCS	Акроцефалосиндактилия-3
7p21-p15	MDDC	Дистрофия желтого пятна
7p15.1	NPY	Нейропептид V
7p15.1-p13	RP9	Ретинит пигментный
7p15-p14	GHRHR	Соматолиберина Pц
7p15-p14	TCRG	T-клеток Ag Pц, γ-пп
7p14-cen	BLVR	Биливердин редуктаза
7p13	GLI3	Онкоген GLI3
7p12.3	EGFR	Эпидермального фактора роста Pц
7p11.4-cen	ARAF2, PKS	Онкоген ARAF2
7p11-q11.2	PKS1	Онкоген PKS1
7p	GHS	Голденара синдром, окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия
7q	HRX	Гиперрефлексия
7q11-q22	CAM	Кавернозный ангиоматоз
7q11.2	CD36	CD36 Ag (коллаген типа 1)
7q11.2	EEC	Эктодермальная дисплазия, губа/небо
7q21	EPO	Эритропоэтин
7q21.1	MDR1(1,3)	P-гликопротеины 1 и 3 (резистентность к лекарствам)
7q22	CALCR, CRT	Кальцитонина Pц
7q22-qter	NM, GP130	Миграция нейтрофилов
7q31	CLD	Хлоридная диарея врожденная
7q31	MET	Онкоген MET
7q31	OBS	Ожирение
7q31-q35	RP10	Ретинит пигментный (R)
7q31.2	CFTR, CF	Кистозного фиброза трансмембранный регулятор
7q31.3-q32	BCP, CBT	Синий пигмент колбочек
7q32-q36	EPHT EPH	Онкоген EPH

7q32.1	SLOS, SLO	Смита—Лемли—Опица синдром
7q33	KEL	KELL группа крови
7q35-q36	CHRM2	Холинергический Рц, мускариновый
7q35-q36	HERG, LQT2	Удлиненного интервала QT синдром
7q36	HPE3,HLP3	Голопрозэнцефалия-3
7q36	HPFH2	Наследственная экспрессия HbF
7q36	NOS3	Окиси азота синтетаза 3 (эндотелиальные клетки)
7q36	TPT1	Полисиндактилия
Xp.7	ZP3A,ZP3B	Блестящей оболочки гликопротеин 3A и B (Рц сперматозоидов)

#### Хромосома 8

8pter-p22	EPMR	Эпилепсия прогрессирующая, умственное отставание
8p22	LPL, LIPD	Липопротеин липаза
8p21-p11.2	LHRH, GNRH	Гонадолиберин
8p12	PLAT, TPA	Активатор плазминогена тканевой
8p12-p11.2	FGFR1, FLT	Фибробластов фактора роста Рц-1 (fms-тирозинкиназа 2)
8p12-p11	WRN	Вернера синдром
8p12-q13	SPG5A	Спастическая параплегия 5A (p)
8p11-q21	RP1	Ретинит пигментный-1
8q	EBN2	Эпилепсия неонатальная
8q11	MOS	Онкоген MOS
8q11.2	OPRK1	Опиатов Рц, карра 1
8q12	SGPA,PSA	Плеоморфная аденома слюнных желез
8q13	CRH	Кортиколиберин
8q13-q21.1	CMT4A	Шарко—Мари—Тута невропатия 4A (p)
8q13.3	BOR	Бранхиооторенальный синдром
8q21.3	PMP2	Периферического миелина белок 2
8q22	CAC	КАРБОАНГИДРАЗЫ КЛАСТЕР

8q22-q23	CSH1	Коэна синдром (*216550, ожирение, умственное отставание, множественные аномалии развития)
8q23	TRHR	Тиролиберин
8q23-q24	PENK	Проэнкефалин
8q24	EBS1	Эпидермолиз буллезный простой
8q24	PDS	Пендреда синдром (гипотиреоидный зоб, глухонмота, вестибулярные расстройства)
8q24	PVT1	Онкоген PVT-1
8q24.11	EXT1	Множественный экзостоз
8q24.2-q24.3	TG	Тироглобулин
Xp.8	GLI4, HKR4	Онкоген HKR4
Xp.8	RTS	Ротмунда—Томсона синдром (телеангиэктатический дерматоз с катарактой)

#### Хромосома 9

9pter-q12	RLN1, RLN2	Релаксин
9p24	OVC	Онкоген OVC
9p24	VLDLR	ЛОНП Рц
9p22-p21	LALL	Лимфоматозный ОЛЛ
9p21	MLM, CMM2	Меланома
9p21-q21	AMCD1, DA1	Артрогриппоз множественный наследственный, дистальный
9p11	MROS	Мелькерсона—Розенталя синдром (*155900, R, рецидивирующий паралич лицевого нерва, припухание лица и губ, складчатый язык)
9p	CD72, LYB2	CD72 Ag
9p	VMCM	Венозная мальформация, кожная и слизистых оболочек
9q13-q21.1	FRDA	Фридрейха атаксия
9q22-q31	CSMF	Хондросаркома
9q22.3	FACC	Анемия Фанкони
9q31	ESS1	Эпителиома (Фергюсон—Смита тип)

9q31	NBCCS, BCN	Невоидной базальноклеточной карциномы синдром
9q31	TAL2	Т-клеточный ОЛЛ
9q31-q33	DYS	Дизавтономия (Рилей—Дэя синдром, наследственная сенсорная невропатия типа III)
9q31-q33	FCMD	Врожденная мышечная дистрофия (Фукуямы)
9q32	AFDN	Акрофациальный дизостоз, тип Нагера
9q32-q34	DYT1	Торзионная дистония (R)
9q33-q34	PBX3	Пре-В-клеточного лейкоза фактор транскрипции 3
9q33-qter	ITO	Гипомеланоз Ито
9q34	ABO	ABO группы крови
9q34	DBH	Дофамин-β-гидроксилаза
9q34	LCN2, NGAL	Онкоген 24p3
9q34	TSC1	Туберозный склероз
9q34	VAV2	Онкоген Vav 2
9q34.1	XPA	Пигментная ксеродерма

#### Хромосома 10

10p13	BMI1	Онкоген BMI-1
10p12-q23.2	GBM	Многоформная глиобластома
10p11.2	ITGB1, FNR	Интегрин, β-1 (Рц фибронектина, β-пп; Ag CD29)
10q	EPT	Эпилепсия парциальная
10q	PEO	Прогрессирующая офтальмоплегия (R, делеции митохондриальной ДНК)
10q11.2	CHAT	Холинацетилтрансфераза
10q11.2	RET	СПЭА II (Сиппла синдром); онкоген RET
10q21	ANK3	Анкирин 3, перехваты Ранвье
10q22-q23	SFTP1B	Сурфактанта белок А-II
10q23-q24	DNTT, TDT	Терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза

10q24	NFKB2, LYT	Онкоген Lyt-10
10q24.3	BPAG2	Буллезного пемфигоида Ag2
10q26.1	PNLIP	Панкреатическая липаза

#### Хромосома 11

11pter-p15.4	BWS, WBS	Бекуитта—Видеманна синдром
11pter-p13	CD44, MDU2	CD44 Ag (хоминг лимфоцитов)
11pter-p11.2	TP250	Т-клеток активации Ag p250
11p15.5	IDDM2	Инсулинзависимый сахарный диабет
11p15.5	NAGC, HBB	не-α-ГЛОБИНОВ КЛАСТЕР
11p15.5	HBB, HBD	Hbβ Hbσ
11p15.5	HBG1, HBG2	Hbγ A γG
11p15.5	HBE1	Hbe
11p15.5	IGF2	Соматомедин А
11p15.5	INS	Инсулин
11p15.5	LQT1	ЭКГ удлиненного QT интервала синдром
11p15.5	LSP1	Лимфоцитарный Ag pp52
11p15.5	MTACR1, WT	Множественные опухоли
11p15.5	RMS1	Рабдомиосаркома эмбриональная
11p15.5	RO52	Ro/SSA аутоантиген, 52 кД
11p15.4	LDHA, LDH1	ЛДГ А
11p15.3	PTH	ПТГ
11p15.2	CALCA, CALCB	Кальцитонин
11p15.1	USH1C	Ашера—Чарльза синдром (p)
11p15.1-p14	PHH1	Незидиобластоз
11p13	CD59	CD59 Ag (p18—20)
11p13	FSHB	ФСГ, β-пп
11p13	TCL2	Т-клеточный лейкоз/лимфома
11p13	WT1	Опухоль Вильмса
11p13-q13	CMH4	Гипертрофическая кардиомиопатия
11p12	SPI1	Онкоген SPI1
11p11-q11	EXT2	Множественный дизостоз



11p11-q11	SCA5	Спиноцеребеллярная атаксия
11p11-q12	F2	Фактор свертывания II (тромбин)
11q	JBS	Якобсена синдром (#147791, тромбоцитопения, множественные дефекты развития)
11q12-q13	FTH1, FTHL	Ферритин
11q13	BBS1	Барде—Бидла синдром
11q13	CD5, LEU1	CD5 Ag (p56—62)
11q13	CD20	CD20 Ag
11q13	EMS1	Онкоген EMS1
11q13	FCER1B	Fc-фрагмент IgE, P <sub>u</sub>
11q13	FGF4, HSTF	Саркомы Капоши онкоген
11q13	FGF3, INT2	Онкоген INT2
11q13	IDDM4	Инсулинзависимый сахарный диабет
11q13	MEN1	СПЭА1(Вермера синдром, Золлингера—Эллисона синдром)
11q13	SEA	Онкоген SEA
11q13	SMTN	Соматотрофинома (акромегалия)
11q13.3	BCL1	В-клеточный ХЛЛ/лимфома
11q13.5	DFNB2, NSR	Нейросенсорная глухота (p)
11q13.5	USH1B	Ашера—Чарльза синдром (p)
11q14-q21	CLA1	Церебеллярная атаксия
11q22	PGR	Прогестерона P <sub>u</sub>
11q22-qter	ANC	Карцинома анального канала
11q22.3	ATA, AT1	Атаксия—телеангиэктазия
11q22.3	PGL, CBT1	Параганглиома
11q23	APOLP1	АПОЛИПОПРОТЕИНА КЛАСТЕР I
11q23	BRCA3	Рак молочной железы (11;22 транслокация)
11q23	TCPT	Тромбоцитопения (синдром делеции 11q23)
11q23.1	PORC	Порфирия острая
11q23.3	CBL2	Онкоген CBL2

11q23.3	THY1	Thy-1 T-клеток Ag
Xp.11	CD6, TP120	CD6 Ag
Xp.11	CD57, LEU7	CD57 Ag (LEU7)
Xp.11	GIF	Внутренний фактор

## Хромосома 12

12pter-p12	CD4	CD4 Ag(p55)
12p13.3	VWF, F8VWF	Фактор свертывания VIII (фон Виллебранда фактор)
12p13.3	ACLS	Акрокаллозальный синдром
12p13	CD9, MIC3	CD9 Ag (p24)
12p13	MPE	Злокачественная пролиферация эозинофильная
12p13-p12	CD69	CD 69 Ag (p60)
12p12.3	IAPP	Амилин (ассоциированный с диабетом пептид)
12p12.2	LDHB	ЛДГ B
12p12.1	PTH1H	ПТГ-подобный гормон, гиперкальциемия при злокачественных опухолях
12p11-p12	ORW3, NHT3	Рандю—Вебера—Ослера синдром
12q11-q13	KRT	Кератины
12q12-q13	CD63, MLA1	CD63 Ag (меланомы Ag)
12q12-q14	VDR	Витамина D (1,25-дигидроксивитамин D <sub>3</sub> ) P <sub>u</sub>
12q13	ERBB3	Трансформирующий ген ERBB-3
12q13-q14	MDM2	Онкоген MDM2
12q13.2	FEOM, CFEO	Врожденный фиброз наружных глазных мышц
12q15	BABL, LIPO	Липома
12q21.3-q22	HOS	Холта—Орама синдром
12q22	MGCT	Семинома
12q22-q24.1	IGF1	Инсулиноподобный фактор роста-1, соматомедин C
12q22-qter	NS1	Нунан синдром I
12q23-q24.1	DAR	Фолликулярный кератоз

12q24	SCA2	Спиноцеребеллярная атаксия 2 (оливопонтоцеребеллярная атаксия, R)
12q24.31-q24	RSN	Рестин (экспрессируемый клетками Рид—Штернберга белок промежуточных филаментов)

#### Хромосома 13

13q12	DFNB1	Нейросенсорная глухота, p
13q12-q13	DMDA1	Типа Дюшенна мышечная дистрофия, p
13q12.2-q13	MBS	Мебиуса синдром
13q12.3	BRCA2	Рак молочной железы
13q13-q14.3	ENUR1	Энурез
13q14-q31	LESD	Леттерера—Сиве болезнь
13q14.1	RB1	Ретинобластома
13q21.1-q32	CLN5	Цероидный липофусциноз
13q22	EDNRB, HSC	Эндотелина Рц типа В, Варденбурга синдром
13q34	ATP4B	АТФаза, Н <sup>+</sup> , К <sup>+</sup> , β
13q34	DJS	Дубина—Джонсона синдром
13q34	F7	Фактор свертывания VII
13q34	F10	Фактор свертывания X
13q34	HHH	Гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинемии синдром
13q34	STGD2	Дистрофия желтого пятна
Хр.13	CX46, CX26	Коннексины 46 и 26

#### Хромосома 14

14q	MPD1	Миопатия дистальная
14q	SPG3A	Спастическая параплегия
14q11.1-q13	HPE4	Голопрозэнцефалия
14q11.2	ICR2, LI	Врожденный ихтиоз
14q13	SSTR1	Соматостатина Рц
14q24	TGFB3	Трансформирующий фактор роста
14q24-qter	CTAA1	Катаракта

14q24.3	AD3	Альцгеймера болезнь
14q24.3	FOS FBJ	Онкоген FOS
14q24.3-q31	MJD	Мачадо—Жозефа болезнь
14q24.3-qter	SCA3	Спиноцеребеллярная атаксия 3 (оливопонтоцеребеллярная атаксия, 3 R)
14q31	TSHR	ТТГ Рц
14q32	BDKRB2	Брадикинина Рц
14q32	CHGA	Хромогранин А (секреторный белок парашитовидной железы)
14q32	CKB, CKBB	КФК, В-тип
14q32	DNECL	Динеин
14q32	SIV	<i>Situs viscerum inversus</i>
14q32	USH1A, USH	Чарльза—Ашера синдром
14q32	VP, PPOX	Порфирия (дефект протопорфириногенаоксидазы)
14q32.1	CBG	Связывающий кортикостероиды глобулин
14q32.1	PCI, PLANH	Ингибитор белка С (активатора плазминогена ингибитор)
14q32.1	PI, AAT	α <sub>1</sub> -антитрипсин
14q32.1	TCL1	Т-клеточная лимфома
14q32.3	BST1	Костного мозга стромы Ag 1
14q32.3	ELK2	Онкоген ELK-2
14q32.33	IGH	ТЯЖЕЛЫХ ЦЕПЕЙ Ig КЛАСТЕР
Хр.14	MPS3C	Санфилиппо синдром
Хр.14	RNS1	Панкреатическая рибонуклеаза

#### Хромосома 15

15q11	PWCR, PWS	Прадер—Вилли синдром
15q11-q13	AHO2	Олбрайта наследственная остеодистрофия
15q11-q13	ANCR	Энжелмана синдром
15q11-q13	ITO	Гипомеланоз Ито
15q11-q13	D15S226(7)E	Прадер—Вилли синдром / Энжелмана синдром

15q11.1	SPG6	Спастическая параплегия
15q12	SNRPN	Малых ядерных рибонуклеопротеинов пп N
15q15	CKMT1	КФК митохондриальная
15q15.1	LGMD2A	Тазово-плечевая мышечная дистрофия 2A (p)
15q21	CDAN3, CDA	Врожденная дизэритропоэтическая анемия, тип III
15q21.1	FBN1, MFS1	Фибриллин
15q22	PML, MYL	Промиелоцитарного лейкоза индуктор
15q22.3-q23	BBS4	Барде—Бидла синдром
15q23-q25	CSK	c-src тирозинкиназа
15q24-q25	THBP1	Тиреоидного гормона связывающий белок цитозоля (p58)
15q25-q26	IGF1R	Рецептор соматомедина
15q26	IDDM3	Инсулинзависимый сахарный диабет
15q26.1	BLM, BS	Блума синдром
15q26.1	FES	Онкоген FES
Xp.15	XPF	Пигментная ксеродерма

#### Хромосома 16

16pter-p13.3	HBAC	$\alpha$ -ГЛОБИНОВ КЛАСТЕР
16pter-p13.3	HBHR, ATR1	$\alpha$ -талассемия/умственное отставание, тип I
16p13.31	P КД1	Поликистоз почки (R)
16p13.3	CATM	Катаракта врожденная, микрофтальмия
16p13.3	P КДТС	Поликистоз почки с туберозным склерозом
16p13.3	RSTS	Рубинштейна—Тейби синдром (R, *180849, комплекс наследственных аномалий мозга, костной системы, кожи, глаз)
16p13.3	SSTR5	Pc соматостатина
16p13.3	TSC2	Туберозный склероз

16p13.1	BCMA	B-клеток фактор созревания
16p13	MEF, FMF	Средиземноморская семейная лихорадка
16p12.1	CLN3, BTS	Липофусциноз нейрональный (Баттена болезнь)
16p11.2	ITGAL, CD1	Интегрин, $\alpha$ L (Ar CD 11A (p180))
16p11.2	ITGAM, CR3	Интегрин, $\alpha$ M (Pc компонента комплемента, $\alpha$ ; Ar CD11B; Ar макрофагов, $\alpha$ -пп)
16p11.2	ITGAX, CD1	Интегрин, $\alpha$ X (Ar CD11C (p150), $\alpha$ -пп)
16p11.2	PRKCB1, PK	Протеинкиназа C
16q	SCA4	Спиноцеребеллярная атаксия, тип 4
16q	WT3	Вильмса опухоль
16q12.1	TBS	Таунса—Брокса синдром (*107480)
16q21	BBS2	Барде—Бидла синдром
16q22.1	CTM	Катаракта типа Марнера (*116800)
16q24.1	HSD17B2, E	Гидроксистероид (17- $\beta$ ) дегидрогеназа
16q24.3	MC1R	Меланокортина Rc

#### Хромосома 17

17p13.3	MDCR, MDS	Миллера—Дикера синдром
17p13.3	OLFR1	Обонятельный рецептор
17p13.1	TP53	Онкобелок p53
17p13.1-p12	MDB	Медуллобластома
17p12-q12	DFNB3	Глухота (p)
17p11.2	PMP22, CMT	Периферического миелина белок 22
17p11.2	SMCR	Смита—Мейджениса синдром (#182290, дефекты развития ЦНС с множественной симптоматикой)
17p	RP13	Ретинит пигментный

17q	PSS1	Псориаз семейный, подверженность
17q11.2	NF1, VRNF	Нейрофиброматоз типа 1
17q11.2	SLS	Шегрена Торстена—Ларссона синдром (р. 270200, врожденный ихтиоз, спастика, олигофрения, недостаточность жирных спиртов: НАД-оксидоредуктазы)
17q11.2	THRA1, ERB	Онкоген ERBA1
17q11.2-q12	CSF3, GCSF	Колонистимулирующий фактор 3 (гранулоцитарный)
17q11.2-q24	MHS2	Злокачественная гипертермия
17q12-q21	PCHC1	Врожденная пахионихия
17q12-q21	WD1	Waldner группа крови
17q21	BRCA1	Рак молочной железы
17q21	GAS	Гастрин
17q21-q22	DI	Diego группа крови
17q21-q22	NGFR	Фактора роста нервов Рц
17q21.1	M17S2, CA1	Карциномы яичника Ag CA 125
17q21.32	ITGA2B, GP	Интегрин, $\alpha 2b$ (тромбоцитов гликопротеин IIb комплекса IIb/IIIa, Ag CD41B)
17q21.32	ITGB3, GP3	Интегрин, $\beta$ -3 (тромбоцитов гликопротеина IIIa, Ag CD61)
17q22	BCL5	В-клеточный ХЛЛ/лимфома
17q22-q24	GHC	ГОРМОНА РОСТА/ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛАКТОГЕНА КЛАСТЕР
17q23	DCP1, ACE1	АПФ
17q23-qter	TOC, TEC	Кератодермия и рак пищевода
17q24	CCA1	Врожденная катаракта
17q24	SSTR2	Соматостатина Рц
17q24.3	CMD1, SOX9	Кампомиелическая дисплазия
17q25	GCGR	Глюкагона Рц
17q25	RSS	Сильвера—Рассела синдром
17q25.2	CD7	CD7 Ag (p41)

Хромосома 18		
18pter-p11	ERV1	Онкоген ERV1
18pter-q11	HPE1	Голопрозэнцефалия алобарная
18p11.32	MCL	Множественная наследственная кожная лейомиома
18p11.3	YES1	Онкоген YES-1
18q	TGFBRE, TG	Трансформирующий фактор роста, $\beta$
18q11-q12	JK	Kidd группа крови
18q11-q12	LCFS2	Линча семейного рака синдром II (#114400)
18q11-q12	NPC	Ниманна—Пика болезнь
18q21.1-q22	FEO	Семейный остеолит
18q21.3	BCL2	В-клеточный ХЛЛ/лимфома
18q21.3	SCCA1, SCCA2	Карциномы Ag 1 и 2
18q22-qter	MBP	Основной белок миелина
18q22-qter	MS1	Множественный склероз
18q22.1	GTS	Жиль де ла Туретта синдром
18q23.3	DCC	Делеция при колоректальной карциноме

Хромосома 19		
19pter-p13.2	OK	Группа крови ОК
19p13.3	FCER2, FCE	Fc-фрагмент IgE, Рц CD23A
19p13.3	HHC2, FHH2	Гипокальцийурическая гиперкальциемия
19p13.3	PRTN3, AGP	Аутоантиген гранулематоза Вегенера
19p13.3	EPOR	Эритропоэтина Рц
19p13.3	VAV	Онкоген VAV
19p13.2	INSR	Инсулина Рц
19p13.2	JUNB	jun B протоонкоген
19p13.2	LDLR, FHC	Семейная гиперхолестеринемия (ЛНП Рц)
19p13.2-cen	MEL	Онкоген MEL

19p13.1	COMP, EDM1	Олигомерный белок хрящевого матрикса, множественная эпифизарная дисплазия типа I
19p13.1-p12	JUND	jun D протоонкоген
19p13.1-cen	LW	Landsteiner—Weiner группа крови
19p13.1	FUT3, LE	Lewis группа крови
19p13.1	GEY	Зеленый/синий цвет глаз
19p13.1	HCL1, BRHC	Коричневые волосы
19p13-q13.4	CD37	CD37 Ag В-лимфоцитов
19p13	MHP1	Мигрень гемиплегическая
19p	APCA, CAPA	Мозжечковая атаксия
19p	EXT3	Множественные экзостозы
19cen-q13	LU, AU	Lutheran группа крови; Auberger группа крови
19cen-q13.2	AD2	Альцгеймера болезнь
19q12	CADASIL	Церебральная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией
19q12-q13.1	NPHS1, CNF	Нефроз врожденный
19q13	APS	Простатоспецифичный Ag
19q13	BCL3	В-клеточный ХЛЛ/лимфома
19q13	CKM, CKMM	КФК, мышечный тип
19q13.1	CD22	CD22 Ag
19q13.1	CLC	Шарко—Лейдена кристаллов белок
19q13.1	MAG, GMA	Миелин-ассоциированный гликопротеин
19q13.1	TGFB1	Трансформирующий фактор роста, β
19q13.2	CEA	Карциноэмбриональный Ag (КЭАг)
19q13.2	DM	Миотоническая дистрофия
19q13.3	FOSB	Онкоген FOS-B
19q13.3	SNRP70, U1	Малых ядерных рибонуклеопро-теинов пп (RNP Ag)
19q13.3	CD33	CD33 Ag (gp67)

9q13.3	FTL	Ферритин, легкая цепь
19q13.32	CGB	Гонадотрофин хорионический, β-пп
19q13.32	LHB	Лютропин, β-пп
19q13.4	FCAR	Fc-фрагмент IgA, P <sub>1</sub>
19q13.4	RP11	Ретинит пигментный (R)
Xp.19	HKR1, HKR2	Онкоген HKR1 и HKR2
Xp.19	RRAS	Онкоген RRAS
<b>Хромосома 20</b>		
20p12.21	PDYN	Продинарфин
20pter-p12	PRNP, PRIP	Прионовый белок (p27—30)
20p13	AVP, AVRP	АДГ
20p13	OXT	Окситоцин-нейрофизин I
20p11.2	AGS, AHD	Аллажиля синдром
20p11.2	SSTR4	Соматостатина P <sub>1</sub>
20q11.2	GHRF	Соматолиберин (соматокринин)
20q12-q13	SRC, ASV	Протоонкоген SRC
20q12-q13.2	CD40	CD40 Ag
20q13	MODY1	Ювенильный диабет
20q13.2	GNAS1	G-белок, Мак-Кьюна—Олбрайта синдром
20q13.2	CYP24	Витамина D 24-гидроксилаза
20q13.2	EDN3	Эндотелин-3, Варденбурга син-дром
20q13.2	FA1, FA	Фанкони анемия
<b>Хромосома 21</b>		
21q11.2	MST	Миелопролиферативный синдром
21q22.2	S100B	Белок S-100
21q22.3	APECED	Аутоиммунный полигландуляр-ный синдром типа I
21q22.3	DSCR	Дауна синдром
21q22.3	EPM1	Эпилепсия, прогрессирующая миоклоническая
21q22.3	ETS2	Онкоген ETS-2

21q22.3	ITGB2, CD1	Интегрин, $\beta$ -2 (Ag CD18 (p95), макрофагов Ag, $\beta$ -np)
<b>Хромосома 22</b>		
22q11	CECR, CES	(*115470 синдром «кошачьего глаза», колобома, микрофтальмия)
22q11	DGCR, DGS	Ди Джордже синдром
22q11-q13	G22P1	Щитовидной железы аутоантиген (Ku Ag)
22q11.2-qter	P1	P1 группа крови
22q11.2-qter	TCN2, TC2	Транскобаламин II
22q12	EWSCR, EWS	Юинга саркома
22q12.2	NF2	Нейрофиброматоз типа 2
22q12.3	PDGFB, SIS	Онкоген SIS
<b>Хромосома X</b>		
X-p22.32	XG	Xg группа крови
Xpter-p22.2	CFND	Краниодисплазия
Xp22.32	CSF2RA	Колонистимулирующего фактора 2 Рц (гранулоциты-макрофаги)
Xp22.31	DHOF, FODH	Дермальная гипоплазия
Xp22.3	KAL1, KMS	Колмена синдром
Xp22.3	OAI	Глазной альбинизм
Xp22.3	OASD	Глазной альбинизм и нейросенсорная глухота
Xp22.2	CMTX2	Шарко—Мари—Тута болезнь, N
Xp22.2	HOMG, HSH	Гипомагниемия, вторичная гипокальциемия
Xp22.2	MLS, MITF	Микрофтальмия
Xp22.2	KFSD	Кератоз фолликулярный
Xp22.2	CLS	Коффина—Лоури синдром (*303600, умственная отсталость, «куриная грудь», «нос боксера», гипертелоризм)
Xp22.2	CND	Дермоидные кисты роговицы
Xp22.2	HYP, HPDR1	Гипофосфатемия, витамин D-резистентный рахит

Xp22.2	PHK, PHKA2	Недостаточность киназы фосфо-рилазы, гликогеноз типа IX
Xp22.2-p22.1	PRTS, MRXS	Партингтона синдром (*309510, умственное отставание, дистония, атаксия, судорожные припадки)
Xp22.2	SEDL, SEDT	Спондилоэпифизарная дисплазия, поздняя
Xp22.11	GDXY, TDFX	Дисгенезия гонад, XY женского типа
Xp22	AGMX2, XLA	Агаммаглобулинемия (с недостаточностью СТГ)
Xp22	AIC	Экарди синдром (*304050, агенезия мозолистого тела, только у девочек)
Xp22	GY, HYP2	Наследственная гипофосфатемия
Xp22	MRX1	Умственное отставание
Xp21.3	RP6	Ретинит пигментный
Xp21.2	DFN4	Глухота
Xp21.2	DMD, BMD	Дистрофин (псевдогипертрофическая прогрессирующая мышечная дистрофия типа Дюшенна и Беккера)
Xp21.1	RP3	Ретинит пигментный
Xp21.1-q22	WTS, MRXS6	Уилсона—Тернера синдром (*309585, умственное отставание, гинекомастия, ожирение)
Xp21	GTD	Гонадотрофина дефицит
Xp21	SRS, MRSR	Снайдера—Робинсона связанный с хромосомой X синдром умственного отставания (*309583)
Xp11.4	NDP, ND	Псевдоглиома
Xp11.4	AIED, OA2	Аландских островов болезнь глаз (*300600, глазной альбинизм)
Xp11.4	ARAF1, RAF	Онкоген ARAF1
Xp11.3	COD1, PCDX	Дистрофия колбочек
Xp11.3	CSNB1	Врожденная куриная слепота
Xp11.3	RP2	Ретинит пигментный (p)

Xp11.23	MAOA, MAOB	Моноаминоксидаза
Xp11.23	NPHL2, DEN	Нефролитиаз типа 2 (Дента синдром)
Xp11.23	WAS, IMD2	Вискотта—Олдрича синдром
Xp11.22	NPHL1, XRN	Нефролитаз типа 1
Xp11.21	ALAS2, ASB	$\delta$ -аминолевулинатсинтетаза 2 (сидеробластическая наследственная анемия)
Xp11.21	FGDY, AAS	Лице-палец-генитальная дисплазия
Xp11.2	RCCP2	Почечная карцинома, папиллярная
Xp11	MRXA	Умственное отставание с афазией
Xp11-q21	PRS, MRXS2	Прието синдром (*309610, умственное отставание, дисморфизм, атрофия коры мозга)
Xp11-q21.3	SHS, MRXS3	Сазерленд—Хаан синдром (*309470, умственное отставание, спастическая диплегия)
Xp	CCT	Врожденная катаракта
Xp	RTT, RTS	Ретта синдром (*312750)
Xp	SMAX2	Спинальная мышечная атрофия
Xq11-q12	AR, DHTR	Андрогенов Рц
Xq12-q13.1	DYT3	Торсионная дистония-паркинсонизм
Xq12.2	EDA, HED	Ангидротическая эктодермальная дисплазия
Xq13	ASAT	Анемия сидеробластическая, спиноцеребеллярная атаксия
Xq13-q21	WWS	Викера—Вольфа синдром (*314580)
Xq13-q22	MCS, MRXS4	Майлса—Карпентера синдром (*309605, умственное отставание, врожденные контрактуры)
Xq21	AHDS	Аллана—Герндона—Дадли синдром (*309600, умственное отставание)
Xq21.3-q22	BTK, AGMX1	Тирозинкиназа агаммаглобулинемии Брутона

Xq21.3-q22	PHP, GHDX	Пангипопитуитаризм
Xq22	PLP, PMD	Пелицеуса—Мерцбахера болезнь
Xq22	TBG	Связывающий тироксин глобулин
Xq22-q23	AGTR2	Ангиотензина Рц
Xq22-q28	AIH3	Амелогенез несовершенный
Xq25	LYP, IMD5	Лимфопролиферативный синдром
Xq25-q27	PGS, MRXS5	Петтигрю синдром (*304340, умственное отставание, судорожные припадки, сочетание с Денди—Уокера болезнью)
Xq26	CD40LG, HI	CD40 Ag лиганд (гипер-IgM синдром, иммунодефицит типа 3)
Xq26	GUST	Густавсона синдром (*309555, умственное отставание, микроцефалия, атрофия зрительного нерва, глухота)
Xq26	SDYS, SGB	Симпсона дисморфия (*312870, гигантизм, множественные дисморфии)
Xq26-q27	BFLS	Боргесона—Форсмана—Лемана синдром (*301900, тяжелая задержка умственного развития, эпилепсия, гипогонадизм, постпубертальная гинекомастия)
Xq26-q27	HPT, HPTX	Гипопаратиреоидизм
Xq26-q27	SOX3 SRY	Определяющая пол область, интрон 3
Xq26.3	ADFN, ALDS	Альбинизм—глухота
Xq27	MCF2, DBL	Онкоген MCF2 (Онкоген DBL)
Xq27-q28	ANOP1	Анофтальмия
Xq27.1	F9, HEMB	Фактор свертывания IX
Xq27.3	FMR1, FRAX	Ломкой X-хромосомы умственное отставание
Xq28	ALD	Адренолейкодистрофия
Xq28	AVPR2, DIR	Аргинин-вазопрессин, Рц-2 (нефрогенный <i>diabetes insipidus</i> )
Xq28	CBBM, BCM	Цветовая слепота к синему
Xq28	CDPX2, CPX	Хондродисплазия (Хэппла синдром)

Xq28	DKC	Дискератоз врожденный
Xq28	EFE2, BTHS	Эндокардиальный фиброз- стоз-2 (Барта синдром)
Xq28	EMD, EDMD	Эймери—Дрейфуса мышечная дистрофия
Xq28	F8C, HEMA	Фактор свертывания VIIIc, прокоагулянтный компонент
Xq28	G6PD	Г6ФД
Xq28	HMS1, GAY1	Гомосексуальность мужская
Xq28	GCP, CBD	Зеленый пигмент колбочек
Xq28	IDS, MPS2	Хантера синдром
Xq28	MAFD2, MDX	Маниакально-депрессивный психоз
Xq28	MAGE1	Меланомы Ag I (Ag MZ2-E)
Xq28	MRSD, CHRS	Умственное отставание и дис- плазия скелета [*309620]
Xq28	MRX3	Задержка умственного развития, связанная с X-хромосомой, тип 3 [*309541]
Xq28	MYPI, BED	Миопия (*310460, борнхольм- ская болезнь глаз)
Xq28	RCP, CBP	Красный пигмент колбочек
Xq28	TKC, TKCR	TKCR-синдром
Xq28	WSN, BGMR	Вайсмановского центра синдром (дисфункция базальных ганглиев с умственным отставанием)

#### Хромосома Y

Ypter-p11.2	TSPY	Специфичный для тестикул белок
Ypter-p11.2	XGY	Группа крови XG (Y)
Yp11.3	TDF, SRY	Фактор детерминации тестикул
Yq11	AZF, SP3	Азооспермии фактор 3
Yq11	HY, HYA	Гистосовместимости Y-Ag

## КРАТКИЙ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

### А

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

*Акселерация* — ускоренное физическое и физиологическое развитие детей и подростков.

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

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

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

*Аллельное исключение* — внутриаллельное взаимодействие генов, при котором у гетерозиготного организма в одних клетках активна одна аллель гена, а в других — другая.

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

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

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

*Анемия серповидноклеточная* — генное заболевание, обусловленное заменой в одной из β-цепей гемоглобина аминокислоты глутамина на валин.



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

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

*Антимутагены* — факторы, снижающие частоту спонтанных и индуцированных мутаций.

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

*Аутбридинг* — скрещивание неродственных особей; поддерживает высокий уровень гетерозиготности.

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

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

## Б

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

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

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

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

## В

*Валеология* — наука о здоровье.

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

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

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

*Время действия гена* — период функционирования гена.

## Г

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

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

*Гаметогенез* — процесс образования и созревания половых клеток.

*Гаметы кроссоверные* — гаметы, образующиеся в результате кроссинговера.

*Гаметы некрссоверные* — гаметы, образующиеся без кроссинговера.

*Гаплоидия* — геномная мутация, при которой соматические клетки содержат одинарный (1n) набор хромосом.

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

*Гемоглобинопатии* — группа генных заболеваний, обусловленных нарушениями структуры молекулы гемоглобина.

*Гемофилия (А и В)* — генные заболевания с рецессивным типом наследования, сцепленного с X-хромосомой, обусловленные соответственно дефектами VIII и IX факторов свертывания крови.

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

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

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

*Генетика* — наука о закономерностях наследственности и изменчивости.

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

*Генокопии* — сходные изменения фенотипа, обусловленные мутациями разных неаллельных генов.

*Геном* — совокупность генов в гаплоидном наборе хромосом.

*Генотип* — совокупность наследственных факторов (набор генов), получаемых потомком от родителей в момент оплодотворения.

*Генофонд* — совокупность генов популяции (вида).

*Гериатрия* — раздел клинической медицины, изучающий болезни людей пожилого и старческого возраста.

*Гермафродитизм* — наличие у одного индивидуума признаков обоих полов.

*Геронтология* — раздел биологии и медицины, изучающий закономерности старения живых существ, в том числе и человека.

*Гетерозигота* — особь, содержащая в соматических клетках разные гены одной аллели (*Aa*).

*Гетерозис* — явление повышения жизнеспособности и продуктивности у гибридов первого поколения по сравнению с родителями.

*Гетерокарион* — соматическая клетка, содержащая два ядра разных клеток.

*Гетерохромосомы* — половые хромосомы.

*Гибридизация* — скрещивание отличающихся по генотипу особей.

*Гинандроморфизм* — содержание в разных соматических клетках разных наборов половых хромосом.

*Гиперлиппротеинемия* — группа генных заболеваний с аутомно-доминантным типом наследования или мультифакториальной природы, при которых наблюдается повышенное содержание липидов в плазме крови.

*Гипотеза Мари Лайон* — гипотеза о женском мозаицизме по половым хромосомам, объясняющая большую жизнестойкость женского организма.

*Гомозигота* — особь, содержащая в соматических клетках одинаковые варианты одной аллели (*AA, aa*).

*Груз генетический* — накопление в популяциях мутаций, снижающих приспособленность организмов к условиям существования.

*Группа сцепления* — группа генов одной пары гомологичных хромосом.

## Д

*Дальтонизм* — генное заболевание с рецессивным типом наследования, сцепленного с X-хромосомой, проявляющееся нарушением цветового восприятия.

*Делеция* — абберрация, связанная с потерей участка хромосомы.

*Демы* — субпопуляции людей численностью от 1500 до 4000.

*Диакинез* — заключительная стадия профазы мейоза I: оканчивается спирализация хромосом, биваленты обособляются и размещаются по периферии ядра.

*Диплоид* — организм, содержащий двойной ( $2n$ ) набор хромосом в соматических клетках.

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

*Дискордантность* — степень различия близнецов по изучаемому признаку.

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

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

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

*Доминирование неполное* — внутриаллельное взаимодействие, при котором доминантный ген неполностью подавляет действие рецессивного гена (промежуточное наследование).

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

*Дупликация* — абберрация в виде удвоения какого-либо участка хромосомы.

## З

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

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

## И

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

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

*Изменчивость комбинативная* — изменчивость, обусловленная перекombинацией генов родителей у потомков.

*Изменчивость модификационная* — изменчивость фенотипа без изменения генотипа.

*Изоаллельные гены* — аллельные гены, кодирующие полипептиды с одинаковой функцией и отвечающие за одинаковый вариант признака; отличаются порядком расположения нуклеотидов.

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

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

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

*Инверсия* — абберрация, при которой происходит отрыв участка хромосомы, поворот его на  $180^\circ$  и присоединение на прежнее место.

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

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

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

*Инициация* — начальный этап трансляции, при котором происходит связывание рибосомы с иРНК и поступление первой тРНК с аминокислотой в аминоацильный центр рибосомы.

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

*Интроны* — неинформативные участки структурных генов эукариот, расположенные между экзонами.

*Интерфаза* — период между двумя митотическими делениями клетки.

## К

*Кариотип* — совокупность хромосом соматической клетки ( $2n$ ), характеризующая организм данного вида.

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

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

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

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

*Классификация хромосом человека Парижская* — классификация, основанная на дифференциальной окраске хромосом.

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

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

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

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

*Коллинеарность* — соответствие нуклеотидов молекулы ДНК порядку аминокислот молекулы полипептида.

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

*Конкордантность* — степень сходства близнецов по изучаемому признаку.

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

*Контротбор* — отбор признаков организма, неблагоприятных в обычных условиях среды.

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

*Корепрессор* — вещество, поступление которого в клетку вызывает соответствующий оперон или транскриптон.

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

## Л

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

*Лигаза* — фермент, «сшивающий» фрагменты молекул нуклеиновых кислот.

*Линия чистая* — группа особей, гомозиготных по данному признаку.

*Локус* — место расположения гена в хромосоме.

## М

*Мейоз* — способ деления соматических клеток половых желез, в результате которого из диплоидной материнской клетки образуются четыре гаплоидные дочерние клетки (половые).

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

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

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

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

*Муковисцидоз* — генное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся множественным поражением желез внешней секреции, в результате чего выделяются секреты повышенной вязкости.

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

*Мутагенез* — процесс возникновения мутаций.

*Мутагены* (мутагенные факторы) — факторы, способные вызывать мутации.

*Мутации генеративные* — мутации, происходящие в половых клетках.

*Мутации генные* (трансгенации) — мутации, обусловленные изменениями структуры гена (молекулы ДНК).

*Мутации геномные* — мутации, обусловленные изменением числа хромосом в кариотипе.

*Мутации индуцированные* — мутации, вызванные направленным действием мутагенных факторов.

*Мутации летальные* — мутации, несовместимые с жизнью.

*Мутации полуметаллы* — мутации, снижающие жизнеспособность организма.

*Мутации соматические* — мутации, происходящие в соматических клетках.

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

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

*Мутация* — скачкообразное изменение генетического материала.

*Мутон* — единица мутации; минимальная его величина — 1 пара нуклеотидов.

## Н

*Наследование* — процесс передачи генетической информации.

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

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

*Наследственность цитоплазматическая* — наследственность, обусловленная внеядерными генетическими элементами.

*Наследуемость* — степень соотношения наследственности и изменчивости.

*Неаллельные гены* — гены, детерминирующие развитие разных признаков; располагаются в неодинаковых локусах гомологичных хромосом или в разных хромосомах.

*Норма реакции* — определяемые генотипом границы модификационной изменчивости.

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

*Нуклеоид* — генетический аппарат прокариот.

## О

*Овогенез* (оогенез) — процесс образования и созревания яйцеклеток.

*Онкогены* — гены, кодирующие белки, способные вызывать злокачественное перерождение клетки.

*Онтогенез* — индивидуальное развитие организма от оплодотворения яйцеклетки и до смерти.

*Оперон* — единица считывания генетической информации у прокариот.

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

## П

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

*Пахитена* — третья стадия профазы мейоза I, в которой происходит образование бивалентов, хиазм и кроссинговер.

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

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

*Плазмиды* (плазмогены) — автономные генетические элементы, расположенные в цитоплазме клеток.

*Плейотропия* — способность гена детерминировать проявление нескольких признаков.

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

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

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

*Поле действия гена* — область проявления действия данного гена.

*Полимерия* (полигенное наследование) — межallelное взаимодействие, при котором гены разных аллельных пар отвечают за проявление одного признака.

*Полиплоидия* — геномная мутация, при которой происходит кратное гаплоидному увеличение числа хромосом в кариотипе.

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

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

*Пороговый эффект* — минимальное количество полимерных генов, при котором выявляется признак.

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

*Признаки альтернативные* — взаимоисключающие признаки, развитие которых определяется разными вариантами одной аллели.

*Признаки голандрические* — признаки, которые детерминированы генами негомолгичного участка Y-хромосомы.

*Признаки менделирующие* — признаки, детерминированные аллельными генами; наследование их подчиняется законам Менделя.

*Признаки, сцепленные с X-хромосомой (с полом)* — признаки, которые детерминированы генами негомолгичного участка X-хромосомы.

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

*Прокариоты* — одноклеточные организмы, которые не имеют оформленного ядра.

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

*Процесс половой* — любой обмен генетической информацией между особями одного вида.

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



## Р

*Реанимация* — возвращение организма к жизни из состояния клинической смерти.

*Рекон* — единица рекомбинации; минимальная его величина — 1 пара нуклеотидов.

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

*Репликационная вилка* — участок начала репликации.

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

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

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

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

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

## С

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

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

*Сибсы* — братья и сестры (родные, двоюродные).

*Синдром* — устойчивое сочетание комплекса патологических признаков.

*Синдром Вольфа—Хирихорна* — синдром множественных врожденных пороков развития, обусловленный делецией короткого плеча 4-й хромосомы.

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

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

*Синдром «кошачьего крика»* — комплекс множественных врожденных пороков развития, обусловленный частичной делецией короткого плеча 5-й хромосомы.

*Синдром Леша—Нихана* — генное заболевание с рецессивным типом наследования, сцепленного с X-хромосомой, проявляющееся гиперурикемией.

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

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

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

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

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

*Синдром хрупкой (ломкой) X-хромосомы* — умственная отсталость, сочетающаяся с особенностями развития организма, обусловленная мутацией Хq28. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный.

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

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

*Синкарион* — гибридная соматическая клетка, содержащая хромосомы двух родительских клеток.

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

*Скрещивание обратное* — скрещивание гибрида первого поколения с одной из родительских форм (рецессивной гомозиготой) для выяснения генотипа гибрида.

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

*Смерть биологическая* — необратимое прекращение жизнедеятельности организма.

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

*Спейсеры* — небольшие участки ДНК эукариот, отделяющие друг от друга структурные гены.

*Сперматогенез* — процесс образования и созревания сперматозоидов.

*Сплайсинг* — совокупность реакций «сшивания» отдельных информативных фрагментов про-иРНК с образованием иРНК.

*Спутник* — сегмент плеча хромосомы, отделяемый вторичной перетяжкой.

*Старость* — заключительный этап онтогенеза, заканчивающийся смертью.

*Супермутагены* — мутагены (чаще химической природы), повышающие частоту мутаций в сотни—десяти тысяч раз.

*Супрессор* (ингибитор) — ген, подавляющий действие другого неаллельного гена.

*Сфинголипидозы* — группа генных заболеваний с аутосомным или сцепленным с X-хромосомой рецессивным типом наследования, обусловленных нарушением синтеза ферментов, катализирующих расщепление сфинголипидов.

*Сцепление генов* — совместная передача генов одной хромосомы.

*Сцепление неполное* — явление, при котором происходит кроссинговер и гены, локализованные в одной хромосоме, передаются вместе не всегда.

*Сцепление полное* — явление, при котором кроссинговера не происходит и гены, локализованные в одной хромосоме, передаются вместе всегда.

## Т

*Талассемии* — группа генных заболеваний, связанных с уменьшенным содержанием глобинов или их отсутствием.

*Теломер* — концевой участок плеча хромосомы.

*Тератология* — наука, изучающая врожденные пороки и аномалии развития животных и человека.

*Терминация* — конец транскрипции и трансляции.

*Тотипотентность* — функциональная равноценность blastомеров на ранних стадиях эмбриогенеза, когда каждый из них способен дать начало целому организму.

*Транзиция* — мутация структурных генов, при которой происходит замена одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое пиримидиновое.

*Трансверсия* — мутация структурных генов, при которой происходит замена пуринового основания на пиримидиновое или пиримидинового на пуриновое.

*Трансвестизм* — половое извращение, при котором возбуждение и удовлетворение достигаются при переодевании в одежду противоположного пола.

*Трансдукция* — перенос участка молекулы ДНК от одного штамма бактерий к другому посредством бактериофага.

*Транскриптон* — единица считывания генетической информации у эукариот.

*Транскрипция* — переписывание генетической информации с ДНК на иРНК.

*Транскрипция обратная* — передача генетической информации от РНК на ДНК с помощью особого фермента ревертазы (обратная транскриптаза).

*Транслокация* — аберрация, при которой фрагмент хромосомы включается в другое место той же хромосомы или в другую гомологичную или нехомологичную хромосому.

*Трансляция* — «перевод» порядка нуклеотидов молекулы иРНК в определенную последовательность аминокислот полипептида.

*Транспозоны* («прыгающие» гены) — повторяющиеся последовательности нуклеотидов молекулы ДНК с непостоянной локализацией.

*Транссексуализм* — стойкое несоответствие полового самосознания человека его истинному генетическому и гонадному полу (ощущение принадлежности к другому полу).

*Трансформация* — способность разных штаммов бактерий обмениваться участками молекул ДНК, изменяя при этом свои свойства.

*Трисомия* — разновидность анеуплоидии, при которой к паре гомологичных хромосом добавляется третья.

## У

*Ультрасонография* — использование ультразвука для получения изображения плода и его оболочек.

## Ф

*Фен* — морфологический или физиологический признак, формирование которого детерминировано геном и зависит от условий внешней среды.

*Фенилкетонурия* — генное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное нарушением синтеза фермента фенилаланингидроксилазы, катализирующего превращение фенилаланина в тирозин.

*Фенокопии* — изменения фенотипа под влиянием факторов среды, копирующие признаки другого генотипа.

*Фенотип* — совокупность признаков и свойств организма, развивающихся при взаимодействии генотипа с факторами среды.

*Ферментопатии* — нарушения активности ферментов вследствие генных мутаций, приводящие к наследственным болезням обмена веществ.

*Фетоскопия* — внутриутробный осмотр плода фиброоптическим эндоскопом.

*Физикальные детерминанты пола* — морфофизиологические детерминанты, определяющие пол у человека и животных.

## Х

*Хиазма* — перекрест хроматид бивалентов во время конъюгации в профазе мейоза I.

*Хорионбиопсия* — взятие эпителия ворсинок хориона для цитогенетических и биохимических исследований.

*Хроматин* — дезоксирибонуклеопротеид, комплекс ДНК и гистоновых белков.

*Хромосомы гомологичные* — одинаковые по форме, величине и генетической структуре хромосомы, в одинаковых локусах которых располагаются аллельные гены.

## Ц

*Центромера* — первичная перетяжка хромосомы.

*Цикл клеточный* — период в жизнедеятельности клетки от момента ее появления до гибели или образования дочерних клеток.

*Цикл митотический* — период в жизнедеятельности клетки от момента ее образования до деления на дочерние клетки.

*Цистрон* — единица функции гена; цистрон примерно равен гену.

## Э

*Эзоны* — информативные участки структурных генов эукариот.

*Экспресс-методы* (скрининг-методы) — быстрые, предварительные методы диагностики наследственной патологии человека.

*Экспрессивность* — степень фенотипического проявления гена.

*Элонгация* — процесс трансляции.

*Эндомитоз* — разновидность митоза; удвоение хромосом без деления ядра, что приводит к образованию полиплоидных клеток.

*Эпистаз* — межallelное взаимодействие, при котором доминантный (рецессивный) ген одной аллельной пары подавляет действие доминантного (рецессивного) гена другой аллельной пары.

*Эукариоты* — организмы, клетки которых имеют оформленное ядро.

*Эффект положения* — взаимное влияние генов разных аллелей, занимающих близлежащие локусы одной хромосомы.

*Эффект родоначальника* — явление широкого распространения в изолятах редкого гена, если популяция берет начало от небольшой группы людей.

## Я

*Ядро* — обязательный структурный компонент эукариотической клетки, в котором хранится основная генетическая информация.

*Ядрышко* — составной компонент ядра эукариот, в котором синтезируются субъединицы рибосом.



## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Агеенко А. И. Онкогены и канцерогенез. М., 1986.
2. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика: В трех томах. М., 1988.
3. Алтухов Ю. П. Генетические процессы в популяциях. М., 1989.
4. Астауров Б. Л. Проблемы общей биологии и генетики. М., 1979.
5. Бердышев Г. Д., Дуброва Ю. Е., Карпенчук К. Г. Строение, функция и эволюция генов. Киев, 1980.
6. Бердышев Г. Д., Криворучко И. Ф. Медицинская генетика. Учеб. пособие для мед. ин-тов. Киев, 1990.
7. Бил Дж., Ноулз Дж. Внеядерная наследственность. М., 1981.
8. Бочков Н. П., Захаров А. Ф., Иванов В. И. Медицинская генетика. М., 1984.
9. Бочков Н. П., Чеботарев А. Н. Наследственность человека и мутagens внешней среды. М., 1989.
10. Георгиев Г. П. Гены высших организмов и их экспрессия. М., 1989.
11. Гончарова Р. И. Антимутагенез. Мн., 1979.
12. Дубинин Н. П. Общая генетика. М., 1986.
13. Дупленко Ю. К. Старение. Очерки развития проблемы. Л., 1985.
14. Жестяников В. Д. Репарация ДНК и ее биологическое значение. Л., 1979.
15. Захаров А. Ф. и др. Хромосомы человека. Атлас. М., 1982.
16. Заяц Р. Г., Рачковская И. В. Основы цитологии и генетики: Учебное пособие. Мн., 1996.
17. Збарский И. Б. Организация клеточного ядра. М., 1988.
18. Зильбер Л. А., Ирлин И. С., Киселев Ф. Л. Эволюция вирусогенетической теории возникновения опухолей. М., 1975.
19. Ильинских Н. Н., Бочаров Е. Ф., Ильинских И. Н. Инфекционный мутагенез. Новосибирск, 1984.
20. Инге-Вечтомов С. Г. Введение в молекулярную генетику. М., 1983.
21. Кагава Ясуо. Биомембраны. М., 1985.
22. Каминская Э. А. Сборник задач по генетике. Мн., 1977.
23. Каминская Э. А. Общая генетика. Мн., 1992.

24. Козлова С. И., Демикова Н. С., Семанова Е., Блиникова О. Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М., 1996.
25. Льюин Б. Гены. М., 1987.
26. Мендель Г. Опыты над растительными гибридами. М., 1965.
27. Мерфи Э. А., Чейз Г. А. Основы медико-генетического консультирования. М., 1979.
28. Нейфах А. А., Лозовская Е. Р. Гены и развитие организма. М., 1984.
29. Никитин Ю. П., Лисиченко О. В., Коробкова Е. Н. Клинико-генеалогический метод в медицинской генетике. Новосибирск, 1983.
30. Оленов Ю. М. Проблемы молекулярной генетики. Клетка, онтогенез, рак, эволюция. Л., 1977.
31. Ратнер В. А. Молекулярная генетика: Принципы и механизмы. Новосибирск, 1983.
32. Рыбчин В. Н. Основы генетической инженерии. Мн., 1986.
33. Рэфф Р., Кофмен Т. Эмбрионы, гены и эволюция. М., 1986.
34. Свенсон К., Уэбстер П. Л. Клетка. М., 1980.
35. Северцов А. С. Основы теории эволюции. М., 1987.
36. Слюсарев А. А., Жукова С. В. Биология. Киев, 1987.
37. Смирнов В. Г. Цитогенетика. М., 1991.
38. Спиринов А. С. Молекулярная биология: Структура рибосом и биосинтез белка. М., 1986.
39. Стент Г., Кэлиндар Р. Молекулярная генетика. М., 1981.
40. Тераология человека/ Под ред. Г. И. Лазюка. М., 1991.
41. Токин Б. П. Общая эмбриология. М., 1977.
42. Уотсон Д. Двойная спираль. М., 1969.
43. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: В трех томах. М., 1989.
44. Фролькис В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л., 1988.
45. Хелевин Н. В., Лобанов А. М., Колесова О. Ф. Задачник по общей и медицинской генетике. М., 1984.
46. Чеботарев Д. Ф. Слово о старости. М., 1992.
47. Четвериков С. С. Проблемы общей биологии и генетики. Новосибирск, 1983.
48. Шевченко В. А., Померанцева М. Д. Генетические последствия ионизирующих излучений. М., 1985.
49. Щелкунов С. Н. Конструирование гибридных молекул ДНК. Новосибирск, 1987.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Акселерация 129  
 Алкаптонурия 173  
 Альбинизм 173  
 Амниоцентез 168  
 Анализ генеалогический 149  
 — гибридологический 66  
 — дерматоглифический 164  
 Анемия серповидноклеточная 17  
 Ахондроплазия 180  
 Биосинтез белка 47  
 Болезнь Вильсона—Коновалова 177  
 Болезни хромосомные 182  
 Брахидактилия 71  
 Валеология 135  
 Вид биологический 136  
 — —, критерии 136  
 Вирусы 13  
 Возраст биологический 130  
 — хронологический 130  
 Волны популяционные 141  
 Габитус человека 132  
 Галактоземия 174  
 Гаметогенез 29  
 Гаметы кроссоверные 81  
 — некрссоверные 81  
 Гемоглобинопатии 179  
 Гемофилия 178  
 Генетика 3  
 — медицинская 5, 148  
 — молекулярная 5, 23  
 — общая 4  
 — популяционная 5, 136  
 — соматических клеток 5, 159  
 — человека 4, 148  
 Генетический материал  
 — —, репарация 95  
 — —, устойчивость 95  
 Генная инженерия 60  
 Генокопия 85  
 Гены 33  
 —, аддитивное действие 78  
 —, взаимодействие 72, 75  
 —, время работы 53  
 —, классификация 52  
 — летальные 71  
 — - модуляторы 52  
 — - операторы 53  
 — полимерные 77  
 — - регуляторы 54  
 —, регуляция работы 53, 55  
 —, поле действия 52  
 —, свойства 50  
 — структурные 52  
 —, функции 43  
 — функциональные 52  
 —, эволюция понятия 33  
 Гиперлиппротеинемия 176  
 Гипотеза М. Лайон 110  
 Дальтонизм 101, 152  
 Дифференцировка 117  
 — генетические основы 117  
 Дрейф генов 142  
 Законы Менделя 66  
 — —, условия проявления 70

- Изменчивость 3, 84  
 — комбинативная 86  
 — модификационная 85  
 — мутационная 86  
 Иммуногенетика 5  
 Инбридинг 143  
 Индукция эмбриональная 121  
 Кариотип 18  
 Канцерогенез 97  
 Кислоты нуклеиновые 38  
 — —, структура 38  
 Классификация хромосом 19  
 — — Денверская 19  
 — — Парижская 20  
 Код генетический 46  
 — —, свойства 46  
 Консультирование  
 медикогенетическое 195  
 Конституция человека 130  
 Лигаза 56  
 Мейоз 26  
 —, значение 29  
 Метод(ы) генетики 149  
 — —, биохимические 138  
 — —, близнецовый 135  
 — —, клинко-  
 генеалогический 149  
 — —, популяционно-  
 статистический 156  
 — —, соматических клеток 159  
 — —, цитогенетический 156  
 Миодистрофия Дюшенна 181  
 Митоз 24  
 —, значение 25  
 —, разновидности 25  
 Моделирование биологическое 16  
 — математическое 162  
 Муковисцидоз 180  
 Мукополисахаридозы 174  
 Мутации 86  
 — гаметические 88  
 — генные 94  
 — геномные 89  
 — индуцированные 88  
 — летальные 88  
 — полулетальные 88  
 — соматические 88  
 — спонтанные 88  
 — хромосомные 90  
 Наследственность 3  
 — цитоплазматическая 58  
 Наследственная предрасположен-  
 ность к болезням 192  
 Онтогенез 115  
 —, периодизация 115, 124  
 — постнатальный 123  
 — пренатальный 115  
 Отбор естественный 144  
 — —, формы 145  
 Период критический 122  
 — —, пренатальный 122  
 — —, постнатальный 126  
 Пол 99  
 —, балансовая теория 102  
 —, дифференцировка 103  
 —, определение 101, 104  
 —, переопределение 105  
 —, роль в эволюции 112  
 —, соотношение 109  
 —, формирование у человека 105  
 —, хромосомная теория 102  
 Популяция 137  
 —, генетические процессы 139  
 — идеальная 138  
 — человека 137  
 Половые признаки 99  
 — — вторичные 99  
 — — голландрические 101

— —, контролируемые полом 100	Теория эволюции
— —, ограниченные полом 99	синтетическая 146
— — первичные 99	Тератогенез 97
— —, сцепленные с полом 100	Трансдукция 36
Прокариоты 14	Транскрипция 48
	— обратная 44
Реанимация 136	Трансформация 35
Репликационная вилка 46	Ультрасонография 167
Репликация 45	Уровни организации
Репродукция у человека 32	наследственного материала 51
Рост 127	Уровни упаковки
Синдром	генетического материала 41
— Вольфа—Хиршхорна 176	Факторы среды 87
— Дауна 185	— — мутагенные 87
— Клайнфельтера 108	— — тератогенные 97
— «кошачьего крика» 187	Фармакогенетика 5
— Леша—Нихана 177	Фенилкетонурия 172
— Марфана 60	Ферментопатии 169
— Мориса 104	Фетоскопия 169
— Орбели 187	Физикальные детерминанты
— Патау 183	пола 105
— трисомии X 108	Хорионбиопсия 168
— фрагильной X-хромосомы 181	Хроматин 16
— Шерешевского—Тернера 108	Хромосома, структура 16
— Эдвардса 172	—, карты 83
Скрещивание анализирующее 68	—, конъюгация 27
— возвратное 68	—, правила 17
— реципрокное 68	—, прокариот 15, 43
Смерть биологическая 135	Центральная догма
— клиническая 135	молекулярной биологии 44
Старение 132	Цикл клеточный 23
Сфинголипидозы 175	— митотический 23
Сцепление генов 79	Эукариоты 15
Талассемии 179	Эффект положения 78
Теория наследственности 82	— родоначальника 143
— — пола балансовая 102	Ядро 15
— — пола хромосомная 83	

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
РАЗДЕЛ I. ОБЩАЯ ГЕНЕТИКА	
Глава 1. Основные этапы развития генетики .....	8
Глава 2. Цитологические основы наследственности .....	12
Неклеточные формы жизни.....	12
Клеточные формы жизни.....	13
Структура клеточного ядра.....	15
Характеристика, строение и классификация хромосом.....	16
Правила хромосом.....	17
Классификация хромосом человека.....	18
Формы размножения на клеточном уровне.....	22
Клеточный и митотический циклы.....	23
Митоз.....	24
Мейоз.....	26
Гаметогенез.....	29
Особенности репродукции человека.....	32
Глава 3. Организация наследственного материала .....	33
Эволюция понятия «ген».....	33
Доказательства роли ДНК в передаче наследственной информации.....	34
Структура нуклеиновых кислот.....	38
Уровни упаковки генетического материала.....	40
Первичные функции гена.....	43
Репликация молекулы ДНК.....	44
Генетический код и его свойства.....	46
Биосинтез белка в клетке.....	47
Свойства гена.....	50
Уровни организации наследственного материала.....	51
Классификация генов.....	52
Регуляция работы генов.....	53
Регуляция работы генов у прокариот.....	53
Регуляция работы генов у эукариот.....	55
Цитоплазматическая наследственность.....	58
Генная инженерия.....	60
Глава 4. Закономерности наследования .....	66
Законы Менделя и условия их проявления.....	66
Взаимодействие генов.....	72
Взаимодействие аллельных генов.....	72
Взаимодействие неаллельных генов.....	75
Сцепленное наследование.....	79
Глава 5. Изменчивость .....	84
Модификационная изменчивость.....	85
Комбинативная изменчивость.....	86
Мутационная изменчивость.....	86
Классификация мутаций.....	88
Геномные мутации.....	89
Хромосомные мутации.....	90
Генные мутации.....	94

Изменения структурных генов.....	94
Изменения функциональных генов.....	95
Устойчивость и репарация генетического материала.....	95
Генетические концепции канцерогенеза.....	97
<b>Глава 6. Биология и генетика пола</b> .....	99
Определение пола, первичные и вторичные половые признаки.....	99
Гоносомное наследование.....	100
Теории определения пола.....	101
Дифференцировка пола в процессе развития.....	103
Вариации определения пола.....	104
Формирование пола у человека.....	105
Аномалии сочетания половых хромосом.....	107
Соотношение полов.....	109
Гипотеза М. Лайон о женском мозаицизме по половым хромосомам.....	110
Проблема регуляции соотношения полов.....	112
Роль полов в эволюционном процессе.....	112
<b>Глава 7. Основы онтогенетики</b> .....	115
Реализация действия генов в онтогенезе.....	116
Генетические основы дифференцировки.....	117
Критические периоды эмбриогенеза.....	122
Влияние условий жизни матери на развитие эмбриона и плода.....	122
Постэмбриональный онтогенез.....	123
Периодизация постнатального онтогенеза у человека.....	124
Рост организмов.....	126
Хронологический и биологический возраст.....	130
Конституция и габитус человека.....	130
Старение и смерть.....	132
<b>Глава 8. Генетика популяций</b> .....	136
Популяционная структура вида.....	136
Отличительные признаки популяций человека.....	137
Генетические процессы в больших популяциях.....	139
Генетические процессы в малых популяциях.....	140

## РАЗДЕЛ II. ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

<b>Глава 9. Генетика человека</b> .....	148
Человек как специфический объект генетического анализа.....	148
Методы исследования генетики человека.....	149
Клинико-генеалогический метод.....	149
Типы наследования.....	150
Близнецовый метод.....	154
Популяционно-статистический метод.....	156
Цитогенетический метод.....	156
Биохимические методы.....	157
Методы рекомбинантной ДНК.....	158
Методы генетики соматических клеток.....	159
Биологическое моделирование.....	161
Математическое моделирование.....	162
Экспресс-методы.....	162
Методы пренатальной диагностики наследственных болезней.....	166

<b>Глава 10. Моногенно наследуемые болезни человека</b> .....	169
Нарушения аминокислотного обмена.....	172
Нарушения обмена углеводов.....	174
Нарушения обмена липидов.....	175
Нарушения обмена пуринов и пиримидинов.....	177
Нарушения метаболизма металлов.....	177
Нарушения свертывающей системы крови.....	178
Гемоглобинопатии.....	179
Другие моногенные заболевания.....	180
<b>Глава 11. Хромосомные болезни человека</b> .....	182
Трисомии.....	183
Частичные трисомии.....	186
Частичные моносомии.....	186
<b>Глава 12. Врожденные пороки развития и болезни с наследственным предрасположением</b> .....	188
Врожденные пороки развития.....	188
Болезни с наследственным предрасположением.....	192
<b>Глава 13. Медико-генетическое консультирование</b> .....	195
Принципы терапии наследственной патологии человека.....	198
Приложение. ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА.....	200
КРАТКИЙ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ.....	231
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	248
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ.....	250

Учебное издание

Заяц Роман Георгиевич  
Рачковская Ирина Владимировна

## ОСНОВЫ ОБЩЕЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Редактор Л. А. Коржева

Художник переплета и художественный редактор В. А. Ярошевич

Технический редактор Л. И. Счисленок

Корректор Н. И. Бондаренко

Компьютерная верстка В. Я. Нога

Подписано в печать с оригинала-макета издательства «Вышэйшая школа» 24.04.98 г. Формат 84х108/32. Гарнитура «Таймс». Бумага тип. № 2. Офсетная печать. Усл. печ. л. 13,44. Уч.-изд. л. 12,37. Тираж 5000 экз. Заказ 1204.

ГП «Издательство "Вышэйшая школа"». Лицензия ЛВ № 5 от 22.12.97. 220048, Минск, проспект Машерова, 11.

Отпечатано с оригинала-макета заказчика в типографии издательства «Белорусский Дом печати». 220013, Минск, проспект Ф. Скорины, 79.