

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Под редакцией академика РАМН Н.П. Бочкова

УЧЕБНИК ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ УЧИЛИЩ И КОЛЛЕДЖЕЙ

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебника для студентов
медицинских училищ и колледжей



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	6
Введение.....	8
Контрольные вопросы и задания.....	13
ГЛАВА 1. Цитологические основы наследственности.....	14
1.1. Строение и функции клетки.....	14
1.2. Строение и функции хромосом. Кариотип человека.....	18
1.3. Генетические механизмы преемственности наследственных свойств — деление клеток.....	25
1.3.1. Митоз.....	25
1.3.2. Мейоз.....	28
Контрольные вопросы и задания.....	33
ГЛАВА 2. Химические основы наследственности.....	34
2.1. Введение.....	34
2.2. Химическое строение нуклеиновых кислот.....	35
2.3. Функции нуклеиновых кислот.....	39
2.3.1. Сохранение информации от поколения к поколению.....	40
2.3.2. Гены и их структура.....	42
2.3.3. Реализация генетической информации.....	43
2.3.4. Генетический код и его свойства.....	46
Контрольные вопросы и задания.....	47
ГЛАВА 3. Гены в семьях. Закономерности наследования признаков.....	49
3.1. Законы наследования.....	49
3.2. Взаимодействие генов.....	54
3.2.1. Взаимодействие аллельных генов.....	54
3.2.2. Взаимодействие неаллельных генов.....	55
3.2.3. Плейотропное действие генов.....	57
3.2.4. Пенетрантность и экспрессивность.....	58
3.3. Хромосомная теория наследственности.....	59
3.4. Хромосомные карты человека.....	62
3.5. Генеалогический метод как специфический метод изучения наследственности человека.....	64
3.5.1. Описание клинико-генеалогического метода.....	64
3.5.2. Гены в семьях. Критерии типов наследования.....	70
3.5.3. Менделеевское наследование.....	80
Контрольные вопросы и задания.....	87

ГЛАВА 4. Изменчивость	88
4.1. Типы изменчивости	88
4.1.1. Ненаследственная изменчивость	89
4.1.2. Наследственная изменчивость	91
Контрольные вопросы и задания	96
ГЛАВА 5. Гены в популяциях	98
5.1. Частоты генов	98
5.1.1. Частоты генотипов и частоты генов	99
5.1.2. Частоты генов в поколении потомков. Закон Харди–Вайнберга	101
5.2. Процессы, нарушающие равновесие частот генов в популяциях человека	103
5.2.1. Естественный отбор	104
5.2.2. Мутационный процесс	104
5.2.3. Миграции населения	105
5.2.4. Дрейф генов	105
5.2.5. Близкородственные браки	106
5.3. Генетический полиморфизм популяций как основа наследственной предрасположенности	109
Контрольные вопросы и задания	111
ГЛАВА 6. Наследственность и патология	113
6.1. Классификация наследственной патологии	113
6.2. Особенности клинических проявлений наследственной патологии	113
6.3. Генные болезни	115
6.3.1. Аутосомно-доминантные заболевания	117
6.3.2. Аутосомно-рецессивные заболевания	122
6.3.3. X-сцепленные рецессивные заболевания	130
6.4. Хромосомные болезни	133
6.4.1. Аутосомные трисомии	135
6.4.2. Полисомии по половым хромосомам	142
6.4.3. Синдромы частичных моносомий	147
6.5. Болезни с наследственным предрасположением	149
6.5.1. Роль генотипа и среды в проявлении признаков	149
6.5.2. Доказательства роли наследственности в возникновении широко распространенных заболеваний	151
6.5.3. Особенности болезней с наследственным предрасположением	152
6.5.4. Близнецовый метод в генетике человека	157

6.6. Принципы лечения больных с наследственной патологией	160
6.6.1. Симптоматическое лечение.....	160
6.6.2. Патогенетическое лечение	161
6.6.3. Этиологическое лечение.....	161
6.6.4. Хирургическое лечение	162
6.7. Фармакогенетика	162
Контрольные вопросы и задания.....	167
ГЛАВА 7. Диагностика наследственных болезней.....	168
7.1. Принципы клинической диагностики	168
7.2. Лабораторные методы диагностики наследственных болезней	171
7.2.1. Цитогенетические методы.....	172
7.2.2. Биохимические методы	183
7.2.3. Молекулярно-генетические методы	187
7.2.3.1. Прямая ДНК-диагностика.....	188
7.2.3.2. Косвенная ДНК-диагностика	191
Контрольные вопросы и задания	194
ГЛАВА 8. Профилактика наследственной патологии	195
8.1. Обоснование профилактики.....	195
8.2. Виды профилактики	196
8.3. Организационные формы профилактики	197
8.3.1. Медико-генетическое консультирование.....	198
8.3.2. Пренатальная диагностика	199
8.3.3. Преимплантационная диагностика	201
8.3.4. Неонатальный скрининг наследственных болезней обмена	202
8.3.5. Периконцепционная профилактика.....	204
8.4. Значение профилактики наследственных болезней	205
Контрольные вопросы и задания	205
ГЛАВА 9. Правовые и этические вопросы медицинской генетики	207
Контрольные вопросы и задания	213
Словарь генетических терминов	214
Список литературы	224

Глава 3

Гены в семьях. Закономерности наследования признаков

3.1. ЗАКОНЫ НАСЛЕДОВАНИЯ

«Донаучные» представления о передаваемых по наследству признаках у человека существовали уже в античные времена. Сообщения о таких наблюдениях встречаются в трудах Гиппократ, Аристотеля, Платона и других древнегреческих врачей и философов. Примечателен тот факт, что они не только описывали случаи наследования отдельных признаков, но и выдвигали теоретические объяснения и даже предлагали меры по улучшению человеческой природы. Например, Гиппократу принадлежит теория пангенезиса, которая предполагала, что семя производится всеми частями тела больными и здоровыми и, соответственно, больное семя производит больные части тела, а здоровое — здоровые. Несмотря на немногочисленность упоминаний о наследственности в античной литературе и их упрощенную трактовку, все же это был новый взгляд на человека. После эпохи Возрождения интерес к природе человека возростал. Так, в работе испанского врача Меркадо (1605) содержится утверждение, что оба родителя, а не только отец определяют, каким будет будущий ребенок. Уже в XVIII — начале XIX вв. имеются работы, дающие правильную оценку наследственным заболеваниям, характеру их передачи. Например, в 1752 г. в работе Мопертюи сообщалось о семье, где в четырех поколениях наблюдалась полидактилия. Наблюдения за данной семьей позволили автору сделать вывод о том, что данный порок развития в равной степени передавался и отцом, и матерью, а расчеты показали, что высокую частоту этого нарушения нельзя объяснить только случайностью. Среди работ, относящихся к данному периоду, особое внимание заслуживает «Трактат о предполагаемых наследственных свойствах болезни» английского врача и исследователя Адамса, в котором автором был сделан ряд замечательных выводов: о существовании наследственных (доминантных) и семейных (рецессивных) факторов. Другой важный вывод из его работы — одинаковые по своим клиническим проявлениям заболевания могут иметь разную генетическую природу. В работах немецкого профессора медицины Нассе (1820) были определены наиболее важные признаки наследования гемофилии.

Однако в работах большинства исследователей XIX в. истинные факторы и ошибочные представления о наследственности были перемешаны. Это было типичным положением дел в генетике на «донаучной» стадии ее развития. Среди исследователей XIX в. особо следует выделить Ф. Гальтона, который обосновал близнецовый, клинико-генеалогический и биометрический методы для изучения наследственности человека. В России в XIX в. наследственность рассматривалась врачами как этиологический и патогенетический фактор; было известно много наследственных болезней. Генеалогический метод входил в анамнез.

Однако отсутствие правильных представлений о закономерностях наследования признаков приводило к путанице понятий и противоречивости заключений. Научный период генетики начался с 1900 г., когда были переоткрыты законы Менделя.

Опыты Г. Менделя и выводы, сделанные из них, заложили концепцию гена, которая сформулирована при анализе определенных скрещиваний. Когда Г. Мендель проводил свои эксперименты, не было ничего известно о возможных материальных носителях генетической информации в зародышевых клетках. Однако в последующие десятилетия до конца XIX в. были обнаружены хромосомы, исследован митоз и мейоз. Вскоре после переоткрытия законов Менделя при сопоставлении менделевского расщепления признаков и распределения хромосом в мейозе был сделан окончательный вывод: именно хромосомы являются носителями генетической информации. Рождение генетики было началом нового научного периода развития, который успешно продолжается по сей день, проливая все новый свет на сокровенную тайну природы человека.

Основные закономерности наследования признаков в поколениях были открыты чешским исследователем Г. Менделем, опубликовавшим в 1866 г. «Опыты над растительными гибридами». Статья на 44 страницах, напечатанная в Трудах общества естествоиспытателей в г. Брюнне (ныне г. Брно), не привлекла внимания современников. Только через 35 лет законы наследования были вновь «открыты» сразу тремя ботаниками — К. Корренсом, Э. Чермаком и Г. де Фризом, быстро завоевав всеобщее признание. В настоящее время законы Менделя проверены на громадном числе растительных и животных форм и под названием «менделизм» составляют важнейшую главу учения о наследственности и изменчивости.

До Г. Менделя была общепринята теория так называемой «слитной» наследственности. Ее суть состояла в том, что при оплодотворении мужское и женское «начала» перемешивались «как краски в стакане воды», давая начало новому организму. Г. Мендель заложил фундамент

представлений о дискретном характере наследственного вещества и о его распределении при образовании половых клеток у гибридов.

Глубокое проникновение в проблему и четкая методология экспериментов обеспечили Г. Менделю успех там, где его предшественники терпели неудачу. Он в каждом эксперименте концентрировал внимание на одном признаке, а не на растении в целом, отбирал те признаки, по которым растения четко отличались. Прежде чем скрещивать растения между собой он убеждался, что они принадлежат *чистым линиям*. Для этого Г. Мендель в течение двух лет разводил различные сорта гороха, чтобы отобрать те линии, где признак всегда воспроизводился в потомстве из поколения в поколение (окраска семян, положение цветков, длина растения и др.).

В первых опытах Г. Мендель принимал во внимание только одну пару признаков. Такое скрещивание носит название *моногибридного*.

Моногибридное скрещивание. При скрещивании растений, имеющих желтые семена, с растениями, имеющими зеленые семена в первом поколении гибридов, были получены растения только с желтыми семенами. В потомстве не было переходных форм. Они же в свою очередь, будучи скрещены между собой, дали потомство, состоящее из растений, как с желтыми, так и с зелеными семенами. Отношение желтых семян к зеленым было равно 3:1. Путем обобщения ряда опытов по различным признакам гороха были сформулированы основные законы Менделя.

Закон доминирования или закон единообразия гибридов первого поколения. При скрещивании особей, отличающихся друг от друга по одному признаку, в первом поколении гибридов получаются единообразные потомки, схожие только с одним из родителей. Соответствующий признак другого родителя не проявляется.

Проявившийся в первом поколении гибридов признак называется *доминантным*, а непроявившийся — *рецессивным* признаком. У человека типичным примером доминантного признака является брахидактилия (равномерное укорочение пальцев), а рецессивного — отсутствие фермента фенилаланингидроксилазы, приводящее к развитию тяжелого заболевания — фенилкетонурии.

Закон расщепления описывает появление во втором поколении гибридов особей с доминантными и рецессивными признаками в соотношении 3:1.

Г. Мендель ввел символы: А — для доминантного и а — для рецессивного признака, подразумевая, что сами признаки определяются дискретными факторами наследственности — задатками (позже они получили название *гены*). Гаметы каждого из родителей несут по одному такому

гену. В опытах с горохом — в гаметах одного из родителей находится ген, обуславливающий желтую окраску семян, а другого — зеленую окраску семян. Такие соответствующие друг другу гены называются аллельными генами. *Аллель* (от греч. *allelon* — другой, иной) — одна из двух и более альтернативных форм гена, имеющая определенную локализацию на хромосоме и уникальную последовательность нуклеотидов.

Принято обозначать буквенными символами родительские организмы — Р, первое поколение гибридов — F_1 и второе поколение — F_2 , полученное от скрещивания особей первого поколения между собой. Родительские растения, принадлежащие к чистым линиям, имеют либо два доминантных (АА), либо два рецессивных (аа) аллеля и образуют только один тип гамет (А или а соответственно). Такие организмы называют *гомозиготными*. Все их потомство F_1 будет нести как ген доминантного, так и ген рецессивного признака, т.е. оно будет *гетерозиготным*.

В буквенном изображении это выглядит следующим образом:

$$\begin{array}{l} \text{Р (гомозиготы)} \quad \text{АА} \times \text{аа} \\ \text{Гаметы} \quad \quad \quad \text{А} \quad \text{а} \\ \text{F}_1 \text{ (гетерозиготы)} \quad \quad \text{Аа} \end{array}$$

Если рассмотреть окраску семян гороха, то родительские желтые семена будут гомозиготами, в то время как желтые семена, полученные в результате скрещивания, будут гетерозиготами, т.е. они будут обладать разными генотипами (Аа).

У человека примером моногибридного скрещивания является большинство браков между гетерозиготными носителями рецессивных патологических аллелей, отвечающих за различные формы обменных нарушений (галактоземия, фенилкетонурия и др.). Имея генотип Аа по конкретному локусу, родители будут так же клинически здоровы, как и нормальные гомозиготы АА.

Генотипом называют совокупность генов, характеризующую данный организм. *Фенотип* — совокупность признаков, проявляющихся в результате действия генов в определенных условиях среды.

Иная картина наблюдается при образовании гамет у гибридов первого поколения:

$$\begin{array}{l} \text{F}_1 \quad \quad \quad \text{Аа} \times \text{Аа} \\ \text{Гаметы} \quad \quad \text{А и а} \quad \text{А и а} \end{array}$$

Каждый гибридный организм дает два типа гамет в равном соотношении (А и а). Генотипы потомков, образующихся при скрещивании двух гетерозиготных особей, лучше всего представить в виде решетки Пеннета (табл. 3.1).

Таблица 3.2. Распределение по генотипам и фенотипам гибридов второго поколения

Яйцеклетка Пыльца	КЖ	кЖ	Кж	кж
КЖ генотип фенотип	ККЖЖ Круглые Желтые	КкЖЖ Круглые Желтые	ККЖж Круглые Желтые	КкЖж Круглые Желтые
кЖ генотип фенотип	КкЖЖ Круглые Желтые	ККЖЖ Морщин. Желтые	КкЖж Круглые Желтые	ккЖж Морщин. Желтые
Кж генотип фенотип	ККЖж Круглые Желтые	КкЖж Круглые Желтые	ККжж Круглые Желтые	Ккжж Круглые зеленые
кж генотип фенотип	КкЖж Круглые Желтые	ккЖж Морщин. Желтые	Ккжж Круглые зеленые	ккжж Морщин. Зеленые

нормальным зрением (а), а ген, определяющий нормальную пигментацию (В), доминирует над альбинизмом (в). В подобном браке оба родителя будут иметь генотип АаВв и образовывать четыре типа гамет: АВ, Ав, аВ, ав. Расщепление по фенотипу у детей будет следующим: 9 — близорукий, с нормальной пигментацией; 3 — близорукий, альбинос; 3 — нормальное зрение, нормальная пигментация; 1 — нормальное зрение, альбинос. Но если рассматривать все потомство только по одной паре признаков, то оказывается что каждый признак расщепляется в соотношении 3:1, т.е. признаки ведут себя независимо.

При изучении дигибридного и полигибридного скрещивания Г. Мендель сформулировал закон независимого наследования признаков: при ди- и полигибридных скрещиваниях гибридов каждая пара признаков наследуется независимо друг от других, расщепляясь в соотношении 3:1, и может независимо комбинироваться с другими признаками.

3.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ

3.2.1. Взаимодействие аллельных генов

Такая форма взаимодействия аллельных генов, как доминантность и рецессивность представляет собой пример аллельных взаимодействий. Однако вскоре после вторичного открытия законов

Менделя были обнаружены факты, указывающие на существование других форм межгенных взаимоотношений в системе генотипа. Так, оказалось, что доминирование одних признаков над другими представляет собой широко распространенное, но не универсальное явление. В некоторых случаях имеет место неполное доминирование: гибрид F_1 характеризуется признаком промежуточным между родительскими. Таким примером является появление цветков львиного зева розовой окраски при скрещивании цветков красного и белого цвета. В данном случае различия окраски обусловлены парой аллельных генов, в которых отсутствует доминирование.

Многие, может быть даже все, гены у разных организмов существуют более чем в двух аллельных формах, хотя один диплоидный организм не может быть носителем более двух аллелей. Впервые множественные аллели были открыты в локусе *white* у дрозофилы Т. Морганом и его сотрудниками. Особенность аллельных отношений заключается в том, что аллели можно расположить в ряд в порядке убывания степени доминирования. Так, ген красноглазости — дикого (наиболее распространенного в природе) типа — будет доминировать над всеми остальными аллелями. Всего их около 15-ти. Каждый последующий член серии аллелей будет доминировать над всеми остальными членами, кроме предыдущего. Существование множественных аллелей само по себе указывает на относительный характер доминирования, как и на то, что оно проявляется в конкретных условиях среды.

Имеются случаи, когда отношения доминантности и рецессивности отсутствуют и оба аллеля проявляются в фенотипе. Здесь речь идет о *кодоминировании*. Например, если один из родителей имеет группу крови А, а другой — В, то в крови их детей присутствуют антигены, характерные и для группы А, и для группы В. Такие гены носят название кодоминантных генов. Они представлены двумя и большим количеством аллелей.

3.2.2. Взаимодействие неаллельных генов

Описано несколько типов взаимодействия неаллельных генов: комплементарность, эпистаз и полимерия.

К комплементарным или дополнительным генам относят гены, которые при совместном действии обуславливают развитие нового признака.

Комплементарное взаимодействие наиболее четко проявляется, когда скрещиваются две белые формы животных (кур) или расте-

ний, а в потомстве появляются окрашенные формы. В этом случае сущность взаимодействия генов состоит в том, что окраска появляется при взаимодействии двух доминантных неаллельных генов А и В.

Примером комплементарного взаимодействия генов у человека является образование в иммунокомпетентных клетках организма специфического белка интерферона, связанного с взаимодействием двух неаллельных генов, локализованных в разных хромосомах.

Эпистаз — подавление одного гена другим, неаллельным геном. Ген подавитель — супрессор, действует на подавляемый ген по принципу, близкому к доминантности, — рецессивности. Разница в том, что они не являются аллельными, т.е. занимают различные локусы в гомологичных и негомологичных X-хромосомах.

Примером эпистаза у человека является так называемый «бомбейский фенотип». Известно, что наследование групп крови АВО у человека находится под контролем одного гена (I), у которого различают 3 аллеля — I^a , I^b , I^o . Для реализации информации каждого аллеля необходимо присутствие доминантного аллеля H другого генного локуса.

Если индивид является гомозиготой по H-системе (т.е. hh), то аллель I^b системы АВО не может проявить свое действие. Человек с генетической конституцией BB и BO должен иметь III группу крови. Если же он одновременно является гомозиготой hh, то в реакции агглютинации у него аллель B не проявится, и человек будет распознан как имеющий первую группу крови.

Полимерия. О полимерии говорят в случае наличия нескольких генов, одинаково влияющих на один признак. Их действие чаще всего бывает суммирующимся. Проявление такого действия будет зависеть от числа доминантных аллелей. Так, при аддитивном действии фенотип будет более выражен при генотипе AABV, чем при AaVv. Например, пигментация кожи у человека варьирует от белой до черной. От браков между неграми и белыми рождаются дети с промежуточным цветом кожи, так называемые мулаты. В случае браков между мулатами потомки могут обладать любой окраской кожи — от черной до белой. Предполагается, что разница в пигментации кожи белых и чернокожих людей обусловлена действием трех или четырех неаллельных генов, каждый из которых в количественном отношении на окраску кожи влияет примерно одинаково.

3.2.3. Плейотропное действие генов

Под плейотропным действием гена понимают независимое или автономное действие гена в разных органах и тканях, другими словами — влияние одного гена на формирование нескольких признаков.

Наглядными примерами плейотропного действия генов являются наследственные заболевания моногенной природы, т.е. обусловленные мутацией одного гена, но проявляющиеся в различных органах или системах органов. Плейотропное действие генов имеет различные механизмы. Первичная плейотропия обусловлена биохимическими механизмами действия мутантного белка или фермента — первичных продуктов мутантных аллелей. Для иллюстрации этого положения приведем примеры.

Мутантные аллели различных генов, контролирующих синтез коллагена и фибриллина, приводят к нарушению свойств соединительной ткани. Поскольку соединительная ткань является основой всех органов и тканей, то понятно множественное влияние этих мутаций на клиническую картину (фенотип) при таких наследственных заболеваниях соединительной ткани, как, например, синдром Элерса-Данло и синдром Марфана, проявляющийся, в частности, характерными изменениями костной системы, пролапсом митрального клапана сердца, расширением дуги аорты, подвывихом хрусталика (вследствие слабости цинновой связки). Другим примером является множественное поражение организма при нейрофиброматозе, когда результатом первичного плейотропного действия мутантного гена будет поражение нервной и костной систем, кожи и органа зрения и другие симптомы. Еще одним примером первичного плейотропного действия гена можно считать характерные симптомы такого наследственного синдрома, как синдром Барде-Бидла, проявляющийся сочетанием ожирения, шестипалости кистей и/или стоп, недоразвитием половых органов, умственной отсталостью и характерным поражением органа зрения у больных индивидов.

Множественность поражения организма может быть обусловлена осложнениями первичных патологических процессов, между которыми можно проследить взаимосвязь. Это явление вторичной плейотропии. Так, например, при одном из моногенных, аутосомно-рецессивно наследуемых заболеваний — муковисцидозе — наблюдается ошибка в синтезе трансмембранного белка, обеспечивающего ионный транспорт в клетках экзокринных желез. Нарушение ионного транспорта Na и Cl ведет к формированию густой слизи в бронхах, экзокрин-

ной части поджелудочной железы и/или других экзокринных желез (половых и потовых), что влечет за собой вторичные воспалительные процессы, закупорку выводных протоков, нарушение переваривания пищи и развитие вторичных воспалительных процессов.

3.2.4. Пенетрантность и экспрессивность

Понятие *пенетрантности* относится к заболеванию в целом и определяет частоту соответствия фенотипа определенному генотипу. Пенетрантность можно определить как частоту проявления гена у заведомых носителей данного гена. Пенетрантность может быть полной (или 100%), если у всех носителей гена отмечаются его клинические (фенотипические) проявления. Если действие гена проявляется не у всех его носителей, говорят о неполной пенетрантности. В этом случае носитель «патологического» гена (даже доминантного) может быть клинически здоров. При неполной пенетрантности в родословной с аутосомно-доминантным типом наследования патологии отмечается пропуск поколения т.е. ситуация, когда фенотипически поколения «проскальзывают», т.е. индивиды, имеющие пораженного предка, имеют и пораженных потомков.

Вместе с тем следует отметить, что детальное исследование фенотипа позволяет выявить симптомы наследственного заболевания, не имеющих важного клинического значения, но являющихся проявлениями конкретного аномального гена, например, ямочки на слизистой нижней губы при синдроме Ван дер Вуда. С другой стороны, совершенствование лабораторных и инструментальных методов исследования позволяет обнаружить у здоровых носителей других проявлений функционирования генов на клиническом, биохимическом и молекулярном уровнях.

В целом, исходя из современных представлений о функционировании генов, можно утверждать, что если в генотипе человека присутствует мутантный ген, то можно обнаружить и его фенотипические эффекты. Все это говорит об условности понятия пенетрантности. Тем не менее при анализе семейной ситуации явление пенетрантности может быть весьма полезным инструментом для заключения о наследственном характере патологии в семье.

Понятие экспрессивность относится к симптомам заболевания и отражает степень их выраженности. Так, например, при одном из аутосомно-доминантных синдромов — синдроме Холт-Орама (синдром «рука—сердце») — характерное поражение костной системы

может варьировать от незначительно недоразвитой лучевой кости до ее отсутствия с формированием лучевой косорукости. Примером варьирующей экспрессивности заболевания являются также различия в тяжести течения такого частого наследственного аутосомно-доминантного заболевания, как нейрофиброматоз. Очень часто даже в одной семье имеются больные с легким течением (наличием пигментных пятен, небольшого количества нейрофибром, «веснушек» в складках кожи) и тяжелым течением заболевания (с опухолями ЦНС, озлокачествлением нейрофибром и другими грозными симптомами).

3.3. ХРОСОМНАЯ ТЕОРИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

В 1902 г. студент-медик У. Сэттон и биолог Т. Бовери независимо друг от друга высказали мнение, что гены расположены в хромосомах, и поэтому именно хромосомы представляют собой материальную основу наследственности. В 1906 г. Бэтсон и Пеннет опубликовали результаты экспериментов по дигибридному скрещиванию различных разновидностей душистого горошка. Оказалось, что некоторые признаки наследуются не независимо друг от друга, а имеют тенденцию передаваться попарно. Кроме того, было обнаружено, что признаки и, следовательно, гены их контролирующие остаются «связанными» (или сцепленными) и в последующих поколениях. Таким образом, В. Бэтсон и Р. Пеннет, по существу, открыли явление сцепления генов, но не смогли должным образом оценить полученные результаты. Правильное объяснение этому явлению дали американские исследователи Т. Морган и его сотрудники. Эксперименты группы Т. Моргана, начатые в 1910 г. стали основными доказательствами хромосомной теории наследственности. Было обнаружено существование групп сцепления генов у плодовой мушки дрозофилы и их связь с определенными хромосомами. Параллелизм между числом хромосом и числом групп сцепления у дрозофилы является убедительным доказательством того, что гены действительно расположены в хромосомах.

Сцепление генов наблюдается в тех случаях, когда два разных гена находятся в одной и той же хромосоме, что и обуславливает совместную передачу этих генов потомству. Таким образом, сцепление генов является следствием физической целостности в структуре, несущей гены. Такой структурой и являются хромосомы.

Т. Морган и его коллеги установили, что сцепление является закономерным явлением и распространяется на многие гены различных организмов. Объектом исследования сцепления была плодовая мушка дрозофила. Контролируемые скрещивания у этого лабораторного объекта легко осуществимы, а четыре хромосомы дрозофилы легко отличаются друг от друга. Наблюдая за большим количеством мух, Т. Морган выявил много мутаций, которые были связаны с изменением разных признаков: окраски глаз, формы крыльев, окраски тела и т.д. При изучении наследования этих мутаций оказалось, что многие из них наследуются, *сцепленно с полом*. Такие гены легко было выделить, потому что они передавались от материнских особей только потомству мужского пола, и через них — только их потомкам женского пола. У человека признаки, наследуемые через Y-хромосому, могут быть только у лиц мужского пола, а наследуемые через X-хромосому — у лиц как одного, так и другого пола. При этом особь женского пола может быть гомо- или гетерозиготной по генам, расположенным в X-хромосоме, а рецессивные гены могут проявляться у нее только в гомозиготном состоянии. У особи мужского пола только одна X-хромосома, поэтому все локализованные в ней гены, в том числе и рецессивные, проявляются в фенотипе. Такие патологические состояния, как гемофилия (медленная свертываемость крови, обуславливающая повышенную кровоточивость), дальтонизм (аномалия зрения, при которой человек путает цвета, чаще всего красный с зеленым), наследуются у человека сцепленно с полом.

Исследование наследования, сцепленного с полом, стимулировало изучение сцепления между другими генами. В качестве примера можно привести эксперименты на дрозофиле. У дрозофилы существует мутация, обуславливающая черный цвет тела. Ген, ее вызывающий, рецессивен по отношению к гену серого цвета, характерному для дикого типа. Мутация, вызывающая рудиментарные крылья, также рецессивна к гену, приводящему к развитию нормальных крыльев. Серия скрещиваний показала, что ген черного цвета тела и ген рудиментарных крыльев передавались вместе, как будто оба эти признаки вызывались одним геном. Причина такого результата заключалась в том, что гены, обуславливающие два признака, локализованы в одной хромосоме. Это явление так называемого полного сцепления генов. В каждой хромосоме расположено много генов, которые наследуются совместно, и такие гены называют группой

сцепления. У каждого вида организмов число групп сцепления соответствует числу пар хромосом, то есть у дрозофилы их 4. В настоящее время у человека идентифицировано 25 групп сцепления: 22 группы — по числу пар аутосом. Гены, локализованные в X- и Y-хромосомах представляют собой отдельные группы сцепления и 25-я группа сцепления — это гены, находящиеся в митохондриальной ДНК.

Таким образом, закон независимого наследования и комбинирования признаков, установленный Г. Менделем, действует только в случае, когда гены, определяющие тот или иной признак, находятся в разных хромосомах (разных группах сцепления).

Однако гены, находящиеся в одной хромосоме, сцеплены не абсолютно. Причиной *неполного сцепления* является *кроссинговер*. Дело в том, что во время мейоза, при конъюгации хромосом, происходит их перекрест, и гомологичные хромосомы обмениваются гомологичными участками. Это явление называется кроссинговером. Он может произойти в любом участке гомологичных X-хромосом, даже в нескольких местах одной пары хромосом. Причем, чем дальше друг от друга расположены локусы в одной хромосоме, тем чаще между ними следует ожидать перекрест и обмен участками.

Как уже отмечалось выше, в каждой группе сцепления генов содержатся сотни или даже тысячи генов. В экспериментах А. Стертеванта в 1919 г. было показано, что гены внутри хромосомы расположены в линейном порядке. Это было доказано путем анализа неполного сцепления в системе генов, принадлежащей к одной группе сцепления. Изучение взаимоотношений между тремя генами при кроссинговере выявило, что в случае, если частота перекреста между генами А и В равна величине М, а между генами А и С частота обменов равна величине N, то частота перекреста между генами В и С составит $M+N$, или $M - N$, в зависимости в какой последовательности расположены гены: АВС или АСВ. И такая закономерность распространяется на все гены этой группы сцепления. Объяснение этому возможно лишь при линейном расположении генов в хромосоме.

Эти эксперименты явились основой создания генетических карт хромосом многих организмов, в том числе и человека.

Единицей генетической или хромосомной карты является сантиморганида (сМ). Это мера расстояния между двумя локусами, равная длине участка хромосомы, в пределах которого вероятность кроссинговера составляет 1%.

3.4. ХРОМОСОМНЫЕ КАРТЫ ЧЕЛОВЕКА

Классические методы изучения групп сцепления, разработанные на дрозофиле, не применимы для человека из-за невозможности проведения прямых скрещиваний. Поэтому до конца 60-х годов у человека были известны лишь три аутосомные и X-хромосомная группы сцепления. Далее на вооружении генетиков появились новые методы изучения сцепления, такие как генетический анализ соматических гибридных клеток, изучение морфологических вариантов и аномалий хромосом, гибридизация нуклеиновых кислот на цитологических препаратах, анализ аминокислотной последовательности белков и другие, которые позволили описать все 25 групп сцепления у человека.

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

Генетическим маркером для составления карты потенциально может быть любой наследуемый признак, будь то цвет глаз или длина фрагментов ДНК. Главное при этом — наличие легко выявляемых межиндивидуальных различий рассматриваемых маркеров. Карты хромосом подобно географическим картам можно строить в разном масштабе, т.е. с разным уровнем разрешения. Самой мелкомасштабной картой является картина дифференциального окрашивания хромосом. Максимально возможный уровень разрешения — один нуклеотид. Следовательно, самой крупномасштабной картой какой-либо хромосомы является полная последовательность нуклеотидов. Размер генома человека равен примерно 3 164,7 м.п.н.

К настоящему времени для всех хромосом человека построены мелкомасштабные генетические карты с расстоянием между соседними маркерами в 7–10 миллионов пар оснований или 7–10 Мб (мегабаз, 1Мб = 1 млн пар оснований). Современные сведения о генетических картах человека содержат информацию о более чем 50 000 маркеров. Это означает, что они находятся в среднем на расстоянии десятков тысяч пар оснований друг от друга, и между ними расположено несколько генов. Для многих участков, конечно же, имеются и более подробные карты, но все же большая часть генов еще не идентифицирована и не локализована. К 2005 г. идентифицировано более 22 000 генов и около 11 000 генов картированы на отдельных хромосомах, около

6000 генов локализованы, из них 1000 — это гены, определяющие заболевания. Неожиданным оказалось обнаружение необычно большого числа генов на хромосоме 19 (более 1400), что превышает число генов (800), известных на самой большой хромосоме человека 1.

Пример генетической карты человека представлен на рис. 3.1.

Митохондриальная ДНК представляет собой небольшую кольцевую молекулу длиной 16 569 пар оснований. В отличие от ДНК ядерного генома она не связана с белками, а существует в «чистом» виде.



Рис. 3.1. Патологическая анатомия хромосомы 3

В митохондриальных генах отсутствуют интроны, а межгенные промежутки очень невелики. Эта небольшая молекула содержит 13 генов, кодирующих белки, и 22 гена транспортных РНК. Митохондриальная ДНК полностью секвенирована и на ней выявлены все структурные гены. Структура митохондриального генома представлена на рис. 3.2. Митохондриальные гены имеют гораздо большую, чем хромосомные, копийность (несколько тысяч на клетку).

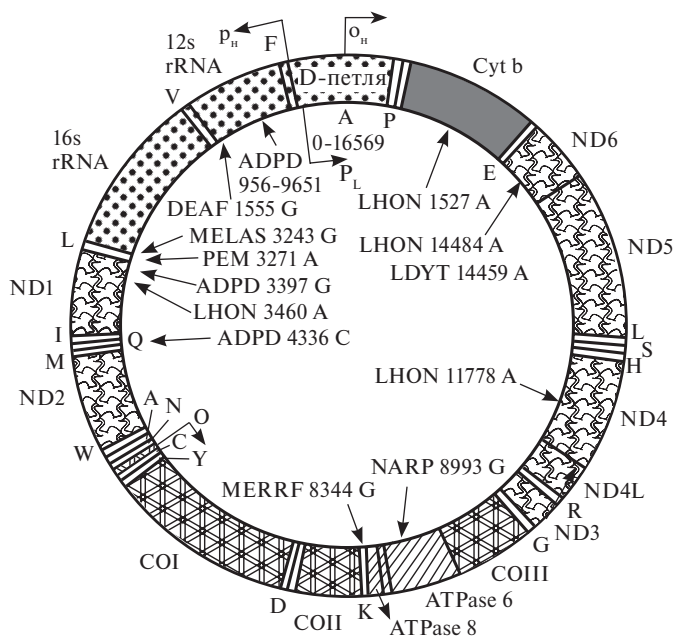


Рис. 3.2. Структура митохондриального генома

3.5. ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

3.5.1. Описание клинико-генеалогического метода

Генеалогический метод — это метод изучения родословных, с помощью которого прослеживается распределение болезни (признака) в семье или в роду с указанием типа родственных связей между членами родословной.

Эмпирические наблюдения над родословными, в которых отмечалась передача патологических признаков или болезней, известны уже давно. Применение семейного анализа для изучения патологии человека в XVIII–XIX вв. можно рассматривать, как предпосылки формирования генеалогического метода. Дальнейшее его усовершенствование шло как по линии составления родословных, так и особенно в отношении методов статистического анализа данных.

Генеалогический метод относится к наиболее универсальным методам в медицинской генетике. Этот метод часто называют клинико-генеалогическим, поскольку речь идет об изучении патологических признаков (болезней) в семье с привлечением приемов клинического обследования. Он широко применяется при решении теоретических и прикладных проблем:

- для установления наследственного характера признака;
- при определении типа наследования признака или заболевания;
- для оценки пенетрантности гена;
- при анализе сцепления генов и картировании хромосом;
- при изучении интенсивности мутационного процесса;
- при расшифровке механизмов взаимодействия генов.

Особое место генеалогический метод занимает при медико-генетическом консультировании, являясь подчас решающим или единственным методом:

- для уточнения природы заболевания;
- при постановке диагноза наследственного заболевания;
- для дифференциальной диагностики наследственных болезней;
- при оценке прогноза заболевания;
- при расчете риска для потомства;
- для выбора адекватных и оправданных методов дородовой диагностики.

При клинико-генеалогическом методе выделяют два последовательных этапа:

- составление родословной и ее графическое изображение;
- генетический анализ полученных данных.

Подробно рассмотрим каждый из этих этапов.

Составление родословной. Сбор сведений о семье начинается с *пробанда* — индивида, который является предметом интереса врача (исследователя) к данной конкретной родословной. Чаще всего это больной или носитель изучаемого признака. Однако за медико-генетической консультацией могут обращаться и здоровые индивиды

по разным причинам, и в этом случае лучше употреблять термин консультирующийся. Дети одной родительской пары (братья и сестры) называются *сибсами*. Если сибсы имеют только одного общего родителя, они называются *полусибсами*. Различают единоутробных (общая мать) и единокровных (общий отец) сибсов.

Обычно родословная собирается по одному или нескольким признакам. Чаще всего большой или консультирующийся озабочен каким-то конкретным заболеванием или признаком.

Нужно стремиться к наиболее полному составлению родословных по восходящему, нисходящему и боковым направлениям. Эта задача не так проста, как может показаться на первый взгляд. Чем больше поколений вовлекается в родословную, тем она обширнее. Это может приводить к искажению получаемой информации, а затем — к неточности самой родословной и выводов, сделанных на основе ее анализа.

Необходимо собирать сведения, касающиеся не только конкретного заболевания или патологического признака в семье, но и информацию обо всех случаях заболеваний, встречающихся среди членов семьи. Важно получить информацию о спонтанных абортах, мертворождениях и ранней детской смертности. Они могут иметь прямое отношение к существу вопроса и сыграть важную роль при оценке прогноза. Всегда нужно получить хотя бы основные данные с обеих сторон (по отцовской и материнской линии), даже если речь идет об аутосомно-доминантном заболевании, унаследованном от одного из родителей.

Для анализа и наглядного представления собранной информации используют графическое изображение родословной. Для этого используют стандартные символы (рис. 3.3) и приемы. Однако в зависимости от задач, целей и особенностей родословной составитель может использовать собственные обозначения с обязательным их объяснением под рисунком. Для пояснения принципов обозначения и составления родословных приводятся два примера (рис. 3.4, 3.5). Как видно из рис. 3.4 и 3.5, поколения обозначаются римскими цифрами сверху вниз. Обычно они ставятся слева от родословной. Последние поколения предков, по которым собрана информация, получает обозначение I поколения. Арабскими цифрами нумеруется потомство одного поколения (весь ряд) слева направо последовательно. Братья и сестры располагаются в родословной в порядке рождения (от старших к младшим). Таким образом, каждый член родословной имеет свой шифр, например, II — 3, III — 5. В тех случаях, когда супруг не исследован на наличие рассматриваемого признака и его

- заболевания (признака) или особенностей его клинического проявления;
- 2) возраст начала и характер течения заболевания у пораженных;

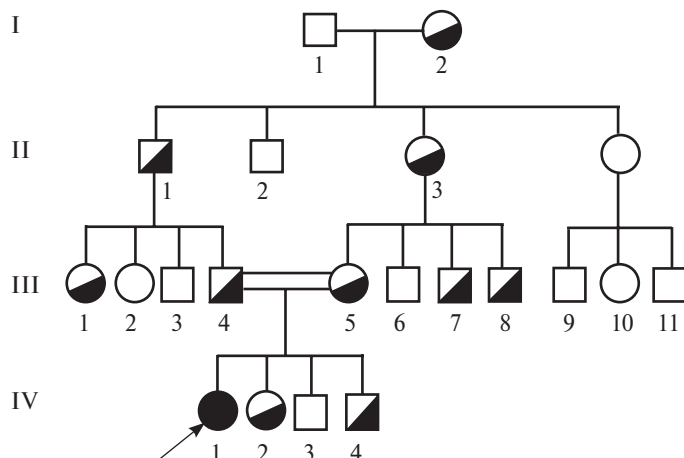


Рис. 3.4. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования болезни (болезнь Тей–Сакса – GM_2 -ганглиозидоз)

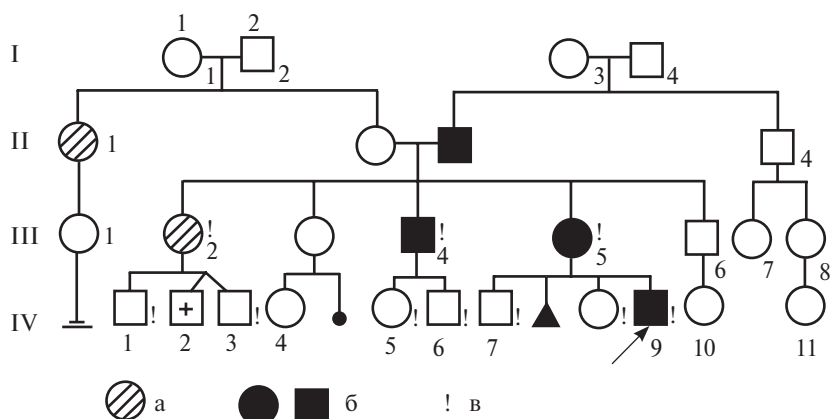


Рис. 3.5. Пример родословной. Обозначения стандартные (см. рис. 3.3) а – больные диабетом; б – больные нейрофиброматозом; в – обследованные лично

- 3) причину смерти и возраст на момент смерти члена родословной;
- 4) описание методов диагностики и идентификации заболеваний, перечень источников медицинских и других сведений.

При применении генеалогического метода важно отмечать в родословной лично обследованных на наличие признака (к этому также можно приравнять получение сведений из объективного источника, например, истории болезни) и необследованных, сведения о которых получены из ответов пробанда или родственников, а также из анкет.

Нужно стремиться к получению наиболее полного и объективно-го первичного материала, который является основой статистического и генетического анализа и, соответственно, залогом правильности и точности полученных в результате выводов.

Генеалогический анализ родословной. Целью генеалогического анализа является установление генетических закономерностей.

Первая задача при анализе родословной — *установление наследственного характера признака*. Если в родословной встречается один и тот же признак (или болезнь) несколько раз, можно думать о его наследственной природе. Однако надо, прежде всего, исключить возможность фенкопии (заболевание сходно с наследственным заболеванием, в то время как причиной его развития является средовой фактор). Например, если патогенный фактор действовал на женщину во время всех ее беременностей, то у нее может родиться несколько детей с одинаковыми врожденными аномалиями. С другой стороны, действие одних и тех же внешних факторов (профессиональных, бытовых и т.д.) на нескольких членов родословной способно также вызывать у них сходные заболевания. Таким образом, если исключается действие сходных внешних факторов, а для представителей разных поколений оно исключается с большей вероятностью, то можно думать о наследственном характере заболевания.

После того как установлен наследственный характер заболевания (признака), необходимо установить *тип наследования*. Для этого используют принципы генетического анализа и различные статистические методы обработки данных, полученных из родословной.

Нетрудно понять, что в большинстве случаев расчеты соотношения числа больных и здоровых в одной конкретной семье могут дать неправильное представление о типе наследования. Это связано, главным образом, со случайным характером наследования различных аллелей. В каждой конкретной семье соотношение больных и здоро-

вых детей может значительно отличаться от теоретически ожидаемых соотношений, характерных для определенного типа наследования. Однако характер родословной, особенности передачи заболевания (признака) в поколениях, соответствие их критериям наследования того или иного типа позволяют сделать определенный вывод о типе наследования патологии (признака) в конкретной семье.

Менделевским закономерностям наследования подчиняются только моногенные наследственные заболевания, т.е. заболевания этиологическим фактором которых является мутация одного гена. В зависимости от локализации и свойств гена, различают *аутосомно-доминантный* и *аутосомно-рецессивный* типы наследования, когда ген расположен в одной из 22 пар аутосом (неполовых хромосом), *X-сцепленный доминантный* и *рецессивный* типы наследования, когда ген расположен в X-хромосоме, *Y-сцепленное* (голандрическое) наследование, когда ген расположен в Y-хромосоме, а также *митохондриальное* (материнское или цитоплазматическое) наследование, когда мутация происходит в геноме митохондрий.

3.5.2. Гены в семьях. Критерии типов наследования

Аутосомно-доминантный тип наследования. Если заболевание обусловлено редким аутосомно-доминантным геном, то абсолютное большинство больных в популяции рождаются в браках между пораженным и здоровым супругом. В этом случае один из родителей гетерозиготен по аутосомно-доминантному гену (Aa), а другой гомозиготен по нормальному аллелю (aa). В таком браке возможны следующие варианты генотипов у потомства: Aa, aa.

Таким образом, каждый будущий ребенок вне зависимости от его пола имеет 50% вероятность получить от больного родителя как аллель А (и следовательно, быть пораженным), так и нормальный аллель а и быть здоровым. Таким образом, отношение числа здоровых детей в потомстве к числу пораженных равно 1:1 и не зависит от пола ребенка.

В целом основными критериями, позволяющими заподозрить аутосомно-доминантный тип наследования заболевания, являются следующие:

- заболевание проявляется в каждом поколении без пропусков («вертикальный» тип);
- каждый ребенок родителя, больного аутосомно-доминантным заболеванием, имеет 50% риск унаследовать это заболевание;

- непораженные дети больных родителей свободны от мутантного гена и имеют здоровых детей;
- заболевания наследуются лицами мужского и женского пола одинаково часто и со сходной клинической картиной.

В родословных на рис. 3.6 и 3.7 можно видеть критерии аутосомно-доминантного типа наследования.

Исключения из правила о проявлении аутосомно-доминантных заболеваний в каждом поколении составляют случаи новой мутации (спорадические случаи) или неполной пенетрантности (проявляемости) гена.

Спорадическим называется единственный случай наследственного заболевания в семье (рис. 3.8). Он может являться следствием мутации вновь возникшей в зародышевых клетках одного из здоровых родителей.

В случае неполной пенетрантности в родословной с аутосомно-доминантным типом наследования появятся случаи пропуска или «проскока» поколения, т.е. индивид будет иметь пораженного предка и пораженного потомка, а сам при этом будет здоров (рис. 3.9).

На сегодняшний день описано около 3000 аутосомно-доминантных признаков человека. Наиболее часто в клинической практике встречаются следующие моногенные заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования: семейная гиперхолестеринемия, синдром Марфана, нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена), синдром Элерс-Данло, миотоническая дистрофия, ахондроплазия, несовершенный остеогенез и другие.

Аутосомно-рецессивный тип наследования. Заболевания с этим типом наследования проявляются только у гомозигот, которые получили по одному рецессивному гену от каждого из родителей. Оно встречается у сибсов пробанда, но иногда

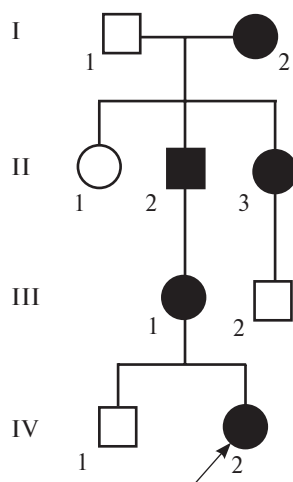


Рис. 3.6. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования заболевания (несовершенный остеогенез)

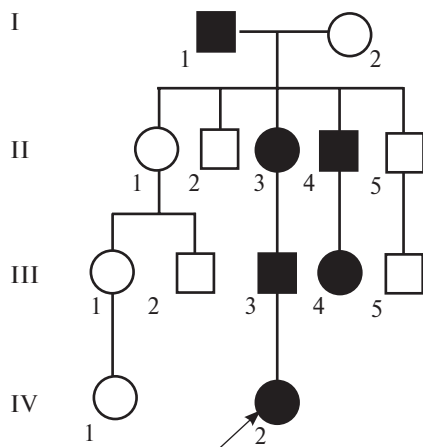


Рис. 3.7. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования (нейрофиброматоз 1)

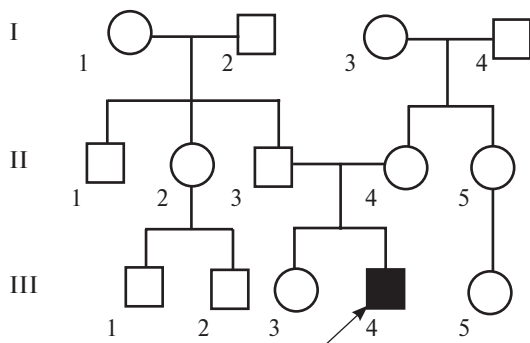


Рис. 3.8. Спорадический случай наследственного заболевания

встречается и в боковых ветвях родословной. Характерным для аутосомно-рецессивных заболеваний является брак типа $Aa \times Aa$ (оба родителя здоровы, но являются носителями мутантного гена). Вероятность рождения больного ребенка в таком браке составляет 25%. Дети с рецессивными заболеваниями имеют, как правило,

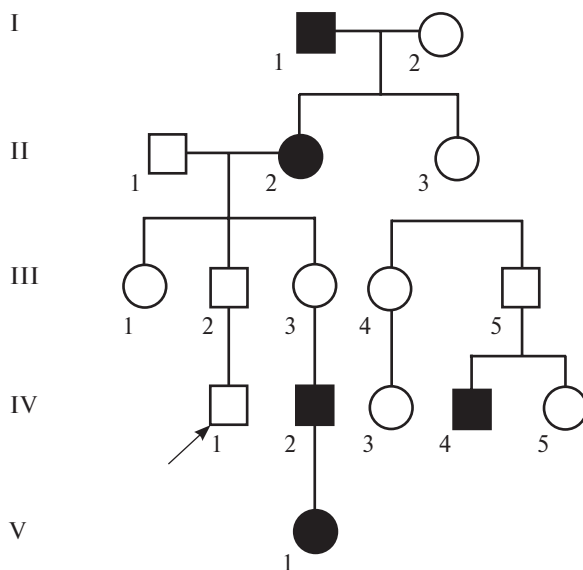


Рис. 3.9. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования заболевания, с неполной пенетрантностью (синдром Марфана)

фенотипически здоровых родителей, и такие семьи можно определить только после рождения больного ребенка.

В популяции встреча двух носителей редкого аутосомно-рецессивного гена — нечастое событие, однако, вероятность его значительно возрастает в случае кровного родства супругов. Именно поэтому рецессивные заболевания часто проявляются в кровнородственных браках.

Для редких аутосомно-рецессивных заболеваний характерны следующие признаки:

- родители больного ребенка, как правило, здоровы и являются гетерозиготными носителями патологического аллеля;
- мальчики и девочки заболевают одинаково часто;
- повторный риск рождения ребенка с аутосомно-рецессивным заболеванием составляет 25%;
- отмечается «горизонтальное» распределение больных, т.е. пациенты чаще встречаются в пределах одного потомства одной родительской пары;

- наблюдается увеличение частоты больных детей в родственных браках, причем, чем реже аутосомно-рецессивные заболевания, тем чаще больные происходят из кровнородственных браков;
- в браке двух пораженных родителей все дети будут больны.

Примеры родословных с аутосомно-рецессивным типом наследования приведены на рис. 3.10 и 3.11.

В браке пораженного индивида и гетерозиготного носителя того же мутантного аллеля риск для будущих детей составит 50% как при аутосомно-доминантном типе наследования, а не 25% как должно быть при типичном аутосомно-рецессивном наследовании, поэтому этот вариант аутосомно-рецессивного наследования носит название *псевдодоминирование* (рис. 3.12).

Родословная, где в браке двух пораженных родителей все дети будут больны, приведена на рис. 3.13.

На сегодняшний день известно более 1600 аутосомно-рецессивных заболеваний. По аутосомно-рецессивному типу наследуется абсолютное большинство наследственных заболеваний обмена веществ (ферментопатий). Наиболее частыми и значимыми в клиническом отношении болезнями с аутосомно-рецессивным типом наследования являются: муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы), фенилкетонурия, адено-генитальный синдром, многие формы нарушения слуха или зрения, мукополисахаридозы, гликогенозы.

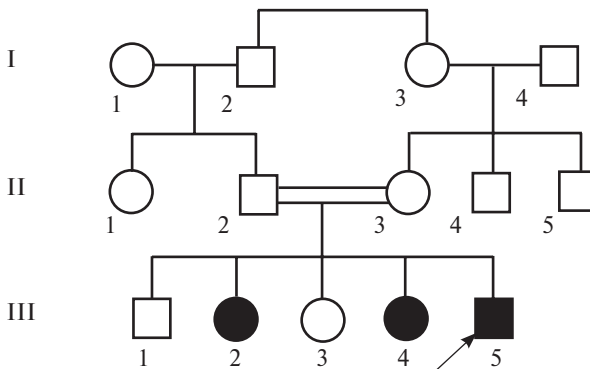


Рис. 3.10. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания (муковисцидоз)

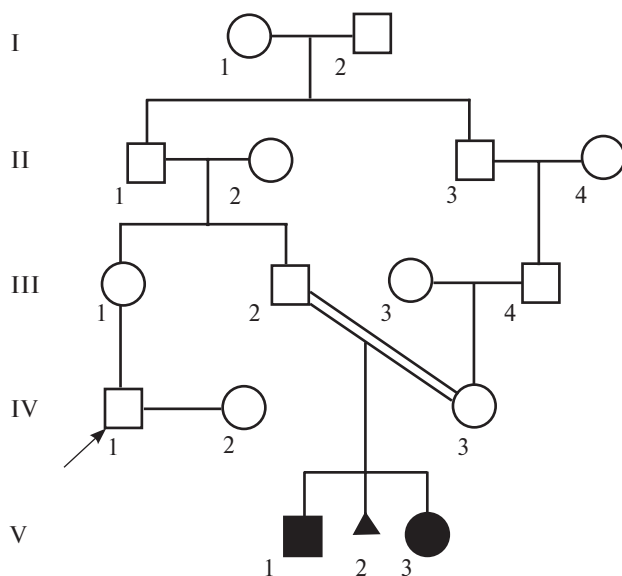


Рис. 3.11. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания (фенилкетонурия)

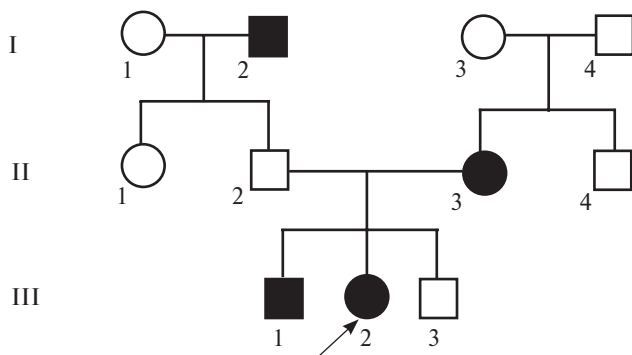


Рис. 3.12. Нетипичная родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания – брак носительницы и больного индивида (псевдоминирование)

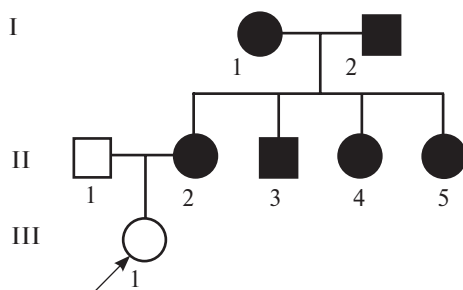


Рис. 3.13. Нетипичная родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания (в браке двух пораженных индивидов все дети больны)

Наследование, сцепленное с X-хромосомой. Гены, локализованные в половых хромосомах, по-разному распределяются у мужчин и женщин. В клинической генетике практическое значение имеют X-сцепленные заболевания, т.е. такие, когда патологический ген расположен на X-хромосоме.

Распределение X-сцепленного признака зависит от распределения X-хромосомы, несущей аномальный ген. Учитывая то, что у женщин имеется две X-хромосомы, а у мужчин одна, женщина, унаследовав патологический аллель, будет гетерозиготой, а мужчина — гемизиготой. Этим определяются основные различия в частоте и тяжести поражения различных полов при X-сцепленном наследовании, как доминантном, так и рецессивном.

Доминантный X-сцепленный тип наследования. Заболевания с X-сцепленным доминантным типом наследования встречаются в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Главная характеристика X-сцепленного доминантного наследования заключается в том, что больные мужчины передают аномальный ген (или заболевание) всем своим дочерям и не передают его сыновьям. Больная женщина передает X-сцепленный доминантный ген половине своих детей независимо от пола.

Основными признаками X-сцепленного доминантного типа наследования являются следующие (рис. 3.14):

- болезнь встречается у мужчин и женщин, но у женщин примерно в два раза чаще;

- больной мужчина передает мутантный аллель всем своим дочерям, и не передает сыновьям, поскольку последние получают от отца Y-хромосому;
- больные женщины передают мутантный аллель 50% своих детей независимо от пола;
- женщины в случае болезни страдают менее тяжело (они гетерозиготы), чем мужчины (являющиеся гемизиготами).

Крайней степенью выраженности неравномерности поражения полов при этом типе наследования является существование заболеваний, которыми болеют только индивиды женского пола, в то время как индивиды мужского пола, унаследовавшие патологический аллель гибнут еще внутриутробно. Подобные редкие заболевания относят к X-сцепленным доминантным заболеваниям с летальным эффектом у плодов мужского пола (например, синдром недержания пигмента, фокальная кожная гипоплазия) (рис. 3.15).

К заболеваниям, характеризующимся X-сцепленным доминантным наследованием, относятся витамин D-резистентный рахит (рахит, не поддающийся лечению обычными дозами витамина D), рото-лице-пальцевый синдром и другие болезни.

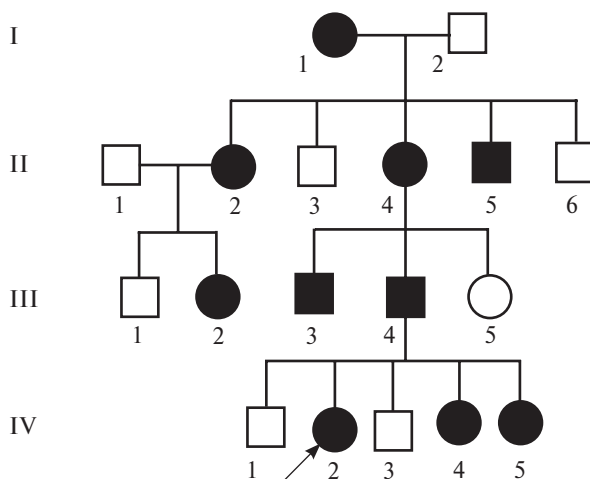


Рис. 3.14. Родословная с доминантным X-сцепленным типом наследования заболевания (витамин D-резистентный рахит)

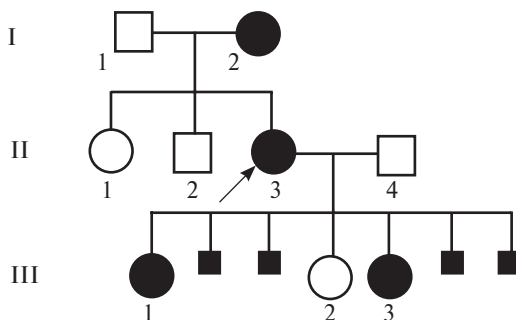


Рис. 3.15. Родословная с доминантным X-сцепленным типом наследования заболевания, с летальным эффектом у плодов мужского пола (синдром Блоха-Сульцбергера)

Рецессивный X-сцепленный тип наследования. X-сцепленное рецессивное заболевание (или признак) всегда проявляется у мужчин, имеющих соответствующий ген, а у женщин — только в случаях гомозиготного состояния (что наблюдается крайне редко).

Основными признаками X-сцепленного рецессивного наследования являются следующие (рис. 3.16 и 3.17):

- заболевание встречается в основном у лиц мужского пола;
- признак (заболевание) передается от больного отца через его фенотипически здоровых дочерей половине его внуков;
- заболевание никогда не передается от отца к сыну;
- у женщин-носителей иногда выявляются субклинические признаки патологии;
- в браке женщины-носительницы с больным мужчиной 50% дочерей будут больны, 50% дочерей будут носителями; 50% сыновей также будут больны, а 50% сыновей — здоровые (при заболеваниях, не снижающих репродуктивную способность больных мужчин).

Выраженные клинические симптомы X-сцепленных рецессивных заболеваний у женщин могут также наблюдаться в случае сочетания у них этого моногенного дефекта с хромосомной патологией, в частности с синдромом Шерешевского-Тернера, когда у женщины отсутствует одна из двух X-хромосом, а также при случайной инактивации X-хромосомы, несущей нормальный аллель в большинстве клеток организма.

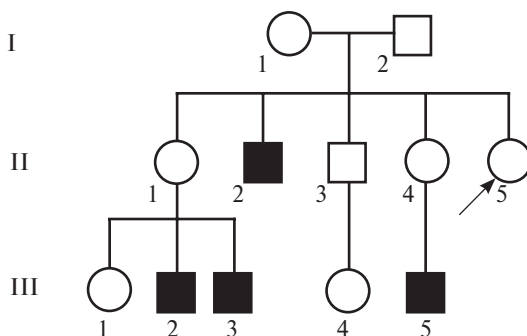


Рис. 3.16. Родословная с рецессивным X-сцепленным типом наследования заболевания гемофилия А)

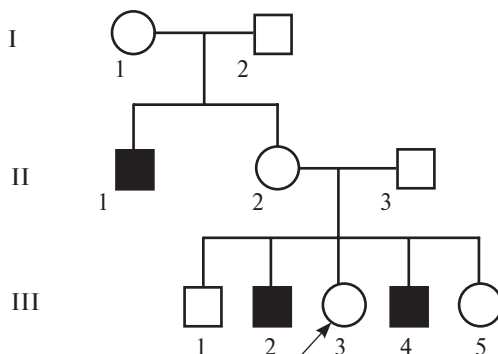


Рис. 3.17. Родословная с рецессивным X-сцепленным типом наследования заболевания (псевдогипертрофическая мышечная дистрофия Дюшенна)

Y-сцепленное или голандрическое наследование. Длительное время полагали, что Y-хромосома содержит только генетически неактивные участки. В настоящее время в Y-хромосоме выявлена локализация около 100 генов, в том числе гены, определяющие развитие семенников, отвечающие за сперматогенез, контролирующие интенсивность роста, определяющий оволосение ушной раковины, средних фаланг кистей и некоторые другие. Признак, гены которого локализованы в

Y-хромосоме, передается от отца всем мальчикам и только мальчикам. Патологические мутации, обуславливающие нарушения формирования семенников или сперматогенеза, не наследуются в связи со стерильностью их носителей. Пример родословной с Y-сцепленным типом наследования (оволосение ушной раковины) представлен на рис. 3.18.

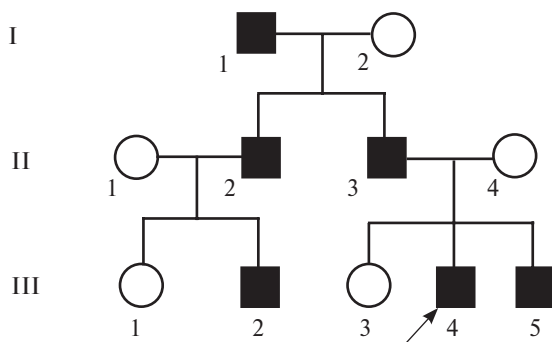


Рис. 3.18. Родословная с Y-сцепленным (голландрическим) типом передачи нейтрального признака (оволосение наружного края ушной раковины у мужчин)

3.3.3. Неменделевское наследование

В практическом медико-генетическом консультировании нередко встречаются ситуации, когда случай моногенной патологии нельзя объяснить в рамках классических менделевских форм наследования. По современным оценкам не более половины всех случаев моногенной патологии соответствуют четким критериям законов Менделя. Феномены неменделевской наследственности основаны на явлениях эпигенетической изменчивости, которая в отличие от мутационной изменчивости, представляет собой наследуемые обратимые изменения генотипа, не сопровождающиеся изменениями генетического материала. Три основных феномена неменделевской наследственности имеют особое практическое значение в медико-генетическом консультировании: митохондриальная наследственность, болезни, связанные с экспансией тринуклеотидных повторов, и феномен геномного импринтинга.

Митохондриальная или цитоплазматическая наследственность. В настоящее время описано около 30 различных заболеваний, при

которых обнаружены мутации митохондриальной ДНК. Гены митохондрий кодируют различные ферменты дыхательной цепи в клетках. Таким образом, они принимают участие в энергетических процессах, где выполняют довольно универсальные функции и экспрессируются во многих тканях, особенно в нервной и мышечной системах, чем и обуславливается многообразие клинических проявлений митохондриальных наследственных болезней: миопатия, судороги, офтальмоплегия, нарушение сердечного ритма, а также поражение печени и почек.

Митохондрии наследуются ребенком от матери с цитоплазмой ооцитов.

В каждой яйцеклетке содержится около 25 000 митохондрий, тогда как в зрелых спермиях присутствуют только 4 митохондрии в области жгутика, которые не проникают в яйцеклетку при оплодотворении. Исходя из этого, митохондриальный тип наследования формально будет характеризовать два основных признака (рис. 3.19):

- заболевание передается только от матери всем детям независимо от пола ребенка;
- больные отцы не передают заболевание ни сыновьям, ни дочерям, все дети будут здоровыми, и передача заболевания прекращается.

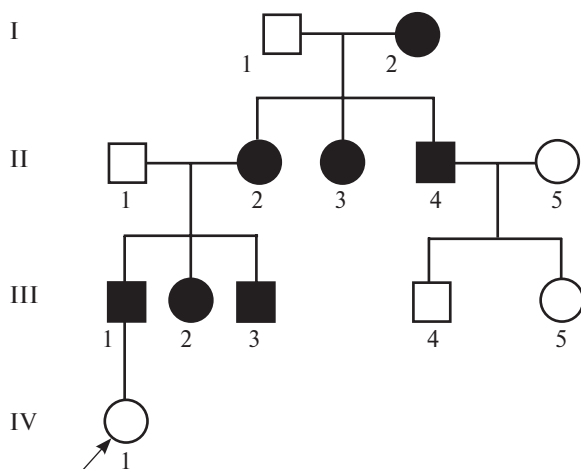


Рис. 3.19. Родословная с митохондриальным типом наследования заболевания (атрофия зрительного нерва Лебера)

Однако анализ родословных семей с митохондриальной патологией показывает, что распределение больных и здоровых индивидов не в полной мере соответствует вышеизложенным критериям. Причины этого несоответствия кроются в некоторых особенностях структурно-функциональной организации самого митохондриального генома.

Во-первых, мт-ДНК не имеет защитных гистонов и эффективной ДНК-, репарационной системы, в мт-генах отсутствуют интроны — все это определяет в 10 раз более высокую скорость ее мутирования.

Во-вторых, в мт-геноме отсутствует комбинативная изменчивость, так как мт-ДНК принадлежит только одному из родителей и следовательно, рекомбинационные события, характерные для ядерной ДНК в мейозе, отсутствуют, а нуклеотидные последовательности меняются из поколения в поколение только за счет мутаций.

Наибольшее влияние на отклонение от критериев митохондриального наследования и клиническую вариабельность проявлений митохондриальных заболеваний оказывает третья особенность мт-генома — явление *«гетероплазмии-гомоплазмии»*. Внутри одной клетки могут существовать одновременно нормальные и мутантные мт-ДНК. Это явление носит название гетероплазмии мт-ДНК. Присутствие в клетке только нормальных или только мутантных мт-ДНК называется гомоплазмией. При делении гетероплазматических клеток мт-ДНК случайным образом распределяется между дочерними клетками. В результате многих клеточных делений соотношение мутантных и нормальных мт-ДНК может меняться либо в сторону только мутантной, либо только нормальной. Этот процесс, известный как репликативная сегрегация, может происходить при репликации как соматических клеток, так при пролиферации ооцитов, приводя к изменению пропорций мутантной мт-ДНК в тканях женщины или среди детей. Однако тот факт, что в большинстве случаев уровень гетероплазмии в ооцитах не отражает уровня гетероплазмии у потомков, а также предположение о преобладании случайного дрейфа генов в механизме ее передачи, определяет достаточно благоприятный прогноз для потомков гетероплазматической матери.

Явление *«гетероплазмии-гомоплазмии»* мт-ДНК оказывает существенное влияние на проявляемость, разнообразие и тяжесть симптоматики мт-болезней и их динамику. Для митохондриальных болезней характерна пороговая экспрессия фенотипа. По мере возрастания доли мутантной ДНК митохондриальная АТФ-образующая способность уменьшается, и в итоге производство энергии

становится недостаточным для поддержания клеточной и тканевой функции (биоэнергетический порог) и развиваются симптомы заболевания. В аспекте анализа родословных это будет выражаться в том, что отнюдь не все дети пораженной матери будут больны в принципе и на момент обследования семьи в частности. Потомки могут быть здоровы, иметь риск заболеть в течение жизни и могут быть больны в разной степени тяжести. Известны случаи спонтанного улучшения состояния больных, вплоть до полного выздоровления. Характер и тяжесть клинических симптомов на прямую зависят от процентного соотношения мутантной и нормальной мт-ДНК в клетках организма.

Генные мутации в митохондриальной ДНК обнаружены при атрофии зрительного нерва Лебера, митохондриальных миопатиях, синдроме MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, судороги), наружной офтальмоплегии Кернса-Сейра, дилатационной кардиопатии и других заболеваниях.

Болезни, связанные с экспансией тринуклеотидных повторов. В основе развития этого нового класса наследственных болезней лежит единый механизм — динамическая мутация, представляющая собой увеличение (экспансию) числа копий тринуклеотидных повторов в последовательных поколениях родословной, приводящая к возникновению заболевания при превышении порогового числа этих повторов. Пороговое число отличается для разных локусов.

Данный класс болезней характеризуют общие черты:

- имеется прямая корреляция между числом тринуклеотидных повторов и тяжестью клинической картины и обратная корреляция между числом повторов и возрастом манифестации заболевания;
- для болезней экспансии характерно явление генетической антиципации — возрастание тяжести течения заболевания в последующих поколениях, что связано с увеличением числа повторов у потомков.

Первое заболевание, при исследовании которого в 1991 г. был открыт этот новый класс мутаций — экспансии тринуклеотидных повторов — синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой X-хромосомой (FRAX-синдром), или синдром Мартина-Белл. Заболевание широко распространено в популяции (1:2000–1:5000 всех живорожденных) и является самой частой формой умственной отсталости после болезни Дауна.

На примере генетики данного заболевания можно видеть значительное отклонение от менделевских закономерностей наследо-

вания гена, локализованного в X-хромосоме, которое долгое время ошибочно относили к X-сцепленному рецессивному типу передачи. В 1 экзоне гена FMR-1 (fragile mental retardation), длиной 80 т.п.н. и состоящего из 17 экзонов, была обнаружена экспансия нестабильных тринуклеотидных повторов CGG. В норме у здоровых лиц число этих повторов составляет 6–50. Возрастание числа повторов от 50 до 200 считается премутацией и фенотипически не проявляется (мужчины-трансммитеры). Увеличение (экспансия) C повторов свыше 200 (до 1000 и более) происходит в мейозе у женщин-дочерей мужчин-трансммитеров, обуславливает переход гена в мутантное состояние и приводит к рождению больных детей как мужского, так и женского пола. Таким образом, можно видеть (нетипичное для X-сцепленного рецессивного типа наследования) пораженных женщин, которые являются внуками мужчин-трансммитеров или сестрами пораженных мужчин. Здоровые женщины, гетерозиготные носительницы мутации, являются дочерьми мужчин-трансммитеров. Однако локализация гена в X-хромосоме все же определяет различия в поражении полов: мальчики болеют тяжелее и в 2–3 раза чаще, чем девочки.

Сейчас выделена уже целая группа заболеваний, этиологией которых является экспансия тринуклеотидных повторов, как, например, миотоническая дистрофия, хорея Гентингтона, атаксия Фридрейха и другие.

Феномен геномного импринтинга. Под *геномным импринтингом* понимают эпигенетический механизм регуляции экспрессии гомологичных генов в процессе развития организма в зависимости от родительского происхождения гена, хромосомы или генома.

Обычно у организмов имеется биаллельная экспрессия генов, и лишь в импринтированных участках генома экспрессируется только один материнский или отцовский аллель. Основой геномного импринтинга являются специфические структурно-молекулярные изменения отдельных участков хромосом, а именно избирательное метилирование цитозиновых остатков ДНК, выключающее транскрипцию генов.

Сейчас в геноме человека известно не менее 30 генов, подверженных импринтингу. Однако предполагается, что их может быть от 100 до 200. Моногенные заболевания, вызванные мутациями в импринтированных локусах, отличаются от менделевских закономерностей по характеру наследования (например, при мутации центра импринтинга при синдромах Прадера-Вилли и синдроме Ангельмана), но особенно они отличаются по своим клиническим проявлениям, зависящим от пола родителя, передавшего мутацию. Так, пациенты с болезнью

Гиршпрунга, как правило, наследуют мутацию от матери, проявления доминантной мутации при нейрофиброматозе тип 2 и миотонической дистрофии более тяжелые при унаследовании заболевания от матери, а при хорее Гентингтона, наоборот, заболевание возникает раньше и протекает тяжелее при передаче мутантного гена от отца.

Особенности родословных при заболеваниях с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные болезни). В структуре патологии человека, наряду с наследственными заболеваниями, строго детерминированными генетическими причинами (моногенные и хромосомные болезни) и заболеваниями, вызванными только внешне-средовыми факторами (травмы, ожоги), основную долю (более 90%) составляют заболевания, развивающиеся при взаимодействии генетических и средовых факторов. Эта многочисленная группа широко распространенных в популяции заболеваний называется болезнями с наследственной предрасположенностью или *мультифакториальными*.

Болезни с наследственной предрасположенностью возникают у лиц с определенным генотипом (сочетание «предрасполагающих» аллелей) при провоцирующем действии факторов внешней среды. Наследственная предрасположенность к заболеванию может иметь моногенную или полигенную природу.

Генетической основой *моногенных* форм наследственной предрасположенности являются мутации единичных генов, которые, как правило, наследуются по аутосомно-рецессивному (например, недостаточность лактазы) или X-сцепленному рецессивному типу (например, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Однако строго соответствующего законам Менделя распределения пораженных потомков в поколениях наблюдаться не будет. Это обусловлено тем, что для проявления данного патологического признака носитель мутации должен обязательно вступить в контакт со специфическим провоцирующим внешним фактором. В отсутствие подобного контакта мутантный ген остается «молчащим» и не проявляется в виде патологического признака.

Этиологической основой *полигенных* заболеваний с наследственной предрасположенностью является взаимодействие аллелей нескольких генов с комплексом внешнесредовых факторов. Соотношение влияния генетических и средовых факторов различно не только для данной болезни, но и для каждого конкретного больного.

Для родословных семей, отягощенных болезнями с полигенной наследственной предрасположенностью, характерны следующие черты:

- распределение больных и здоровых индивидов в родословной не подчиняется законам Менделя;
- семейное накопление, т.е. в отдельных семьях они будут встречаться чаще, чем в целом в популяции и в родословной будет более одного пораженного;
- риск для здоровых родственников зависит от тяжести течения заболевания у пробанда и его пола — чем тяжелее заболевание у пробанда, тем выше риск заболевания для его родственников; риск для родственников так же выше, если пробанд принадлежит к реже подверженному к данному заболеванию полу;
- чем больше число пораженных родственников, тем больше риск заболеть для непораженных кровных родственников;
- для кровных родственников риск определяется степенью родства с пробандом — чем выше степень родства, тем выше риск.

Родословная семьи с сахарным диабетом и бронхиальной астмой приведена на рис. 3.20.

Значение клинико-генеалогического метода в клинической практике. Использование клинико-генеалогического метода является обязательной частью медико-генетического консультирования. На основе этого метода осуществляется не только диагностика и дифференциальная диагностика наследственной и врожденной пато-

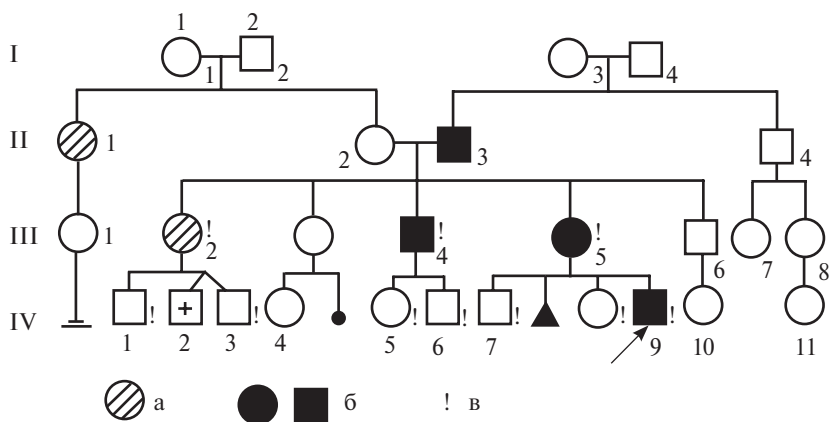


Рис. 3.20. Родословная семьи с сахарным диабетом и бронхиальной астмой: а — больные диабетом, б — больные бронхиальной астмой

логии, но также определяется прогноз здоровья, прогноз потомства больных лиц и их родственников, определяется тактика профилактики наследственной и врожденной патологии в данной семье (включая пренатальную диагностику), отбираются индивиды для диспансерного наблюдения.

Область применения генеалогического метода в клинической практике не ограничивается только наследственной патологией. При наличии в семье заболевания с наследственной предрасположенностью его применение позволяет определять прогноз для еще здоровых родственников, с последующим определением среди них наиболее подверженных и проведением эффективных мер профилактики этих заболеваний еще на доклинической стадии, что является одной из важнейших задач современной медицины.

Контрольные вопросы и задания

1. Что такое генотип и фенотип? Каково их взаимоотношение?
2. Что такое пенетрантность?
3. Что включает понятие экспрессивность?
4. Что такое плейотропное действие гена?
5. Что такое клинико-генеалогический метод?
6. Какие вопросы можно решить с помощью клинико-генеалогического метода?
7. Перечислите этапы клинико-генеалогического метода.
8. Что обозначают термины «пробанд», «сибсы», «родственный брак»?
9. Перечислите критерии аутосомно-доминантного типа наследования и приведите примеры заболеваний.
10. Что такое спорадический случай?
11. Перечислите критерии аутосомно-рецессивного типа наследования и назовите заболевания, наследуемые по этому типу.
12. Что понимают под псевдоминированием?
13. Охарактеризуйте разницу между X-сцепленным доминантным и X-сцепленным рецессивным типами наследования?
14. Чем характеризуется митохондриальный тип наследования?
15. Каковы критерии голандрического типа наследования?