

ГЕНЕТИКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Руководство для врачей

Под редакцией
В. Н. Горбуновой, М. А. Корженевской

*Серия «Руководство для врачей»
под общей редакцией С. И. Рябова*

Санкт-Петербург
СпецЛит
2015

УДК 616:575(075.8)

Г34

Серия «Руководство для врачей»
под общей редакцией С. И. Рябова

Авторы:

Горбунова Виктория Николаевна — доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской генетики СПбГПМУ;

Корженевская Марина Анатольевна — кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой медицинской биологии и генетики ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Анисимова Людмила Евгеньевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Карпова Екатерина Владимировна — старший преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Розенфельд Светлана Владимировна — кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Степанов Николай Николаевич — кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник ФТИ им. А. Ф. Иоффе РАН;

Того Екатерина Феликсовна — кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

Рецензенты:

Инге-Веттомов Сергей Георгиевич — доктор биологических наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой генетики и селекции Санкт-Петербургского государственного университета, иностранный член Литовской АН, заслуженный деятель науки РФ, директор Санкт-Петербургского филиала Института общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН;

Мамон Людмила Андреевна — доктор биологических наук, доцент кафедры генетики и селекции Санкт-Петербургского государственного университета;

Баранов Владислав Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта Северо-Западного отделения РАН, главный специалист города по медицинской генетике

Генетика в клинической практике : руководство для врачей /
Г34 В. Н. Горбунова, М. А. Корженевская, Л. Е. Анисимова, Е. В. Карпова [и др.] ;
под ред. В. Н. Горбуновой, М. А. Корженевской. — Санкт-Петербург :
СпецЛит, 2015. — 329 с.

ISBN 978-5-299-00672-8

В руководстве описаны основные положения современной медицинской генетики и возможности их использования в клинической практике. В первой части дано описание материальных основ наследственности. Показано, как менялись представления о генах, их организации и работе, способах упаковки генетического материала в клетках, его наследственной передачи в ряду поколений. Отдельные главы посвящены типам наследования признаков, характеристике мутаций, генетическим основам развития, описанию генетической структуры и динамики популяций, эпигенетическим модификациям, результатам международного проекта «Геном человека» и их значению для развития молекулярной медицины. Вторая часть книги целиком посвящена проблемам и методам медицинской генетики. Дано подробное описание врожденных пороков развития, хромосомных и моногенных болезней, классифицированных по типам наследования. Обсуждается роль генетических составляющих в этиологии многофакторных болезней, возможность идентификации и клинической интерпретации генетических факторов риска, предрасполагающих к их развитию. Изложены основы фармакогенетики и генетическая теория канцерогенеза. Отдельная глава посвящена вопросам диагностики и профилактики, а также лечения наследственных и врожденных заболеваний. Книга снабжена словарем генетических терминов.

Руководство предназначено для студентов, интернов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов, а также практических врачей, интересующихся вопросами клинической генетики.

УДК 616:575(075.8)

ISBN 978-5-299-00672-8

© ООО «Издательство „СпецЛит“, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	7
Предисловие	9

ЧАСТЬ 1

МАТЕРИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Глава 1. Законы Менделя	12
Глава 2. Цитологические основы наследственности	16
2.1. Клеточный цикл	17
2.2. Хромосомы	18
2.3. Митоз	22
2.4. Мейоз	23
2.5. Хромосомная теория наследственности	27
2.6. Цитогенетические карты	28
Глава 3. Молекулярные основы наследственности	33
3.1. Структура ДНК	34
3.2. Организация хроматина	37
3.3. Репликация ДНК	39
3.4. Наследственная информация и пути ее передачи (транскрипция, трансляция, генетический код)	40
3.5. Репарация ДНК	46
3.6. Структура и экспрессия генов эукариот	47
3.7. Экспрессия генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов	54
3.8. Обратная генетика, «ген в пробирке»	55
Глава 4. Мутации	58
4.1. Спонтанный и индуцированный мутагенез	59
4.2. Хромосомные мутации	61
4.3. Генные мутации	66
4.4. Номенклатура мутаций	72
Глава 5. Типы наследования признаков	73
5.1. Каталог генов и наследственных болезней человека В. А. Мак-Кьюсика	73
5.2. Аутомно-доминантное наследование	74
5.3. Аутомно-рецессивное наследование	76
5.4. Сцепленное с полом наследование	78
5.5. Отклонения от менделевских закономерностей наследования	83
5.6. Полигенное наследование	84
5.7. Генотип и фенотип. Взаимодействие генов	85
5.8. Наследование групп крови АВ0 (ABH) и Rh	91
Глава 6. Генетика популяций	96
6.1. Закон Харди–Вайнберга	97
6.2. Генетический изолят, дрейф генов	100
6.3. Полиморфизм популяций, генетический груз	103
6.4. Неравновесие по сцеплению	104
Глава 7. Генетические основы развития	105
7.1. Тотипотентность	106
7.2. Материнский эффект ооплазмы	107
7.3. Межклеточные взаимодействия и позиционные эффекты	108

7.4. Ранние эмбриональные гены транскрипционных факторов	109
7.5. Генетика пола и наследственные нарушения половой дифференцировки	111
7.6. Клонирование	118
7.7. Трансгенез	120
Глава 8. Структура генома эукариот	123
8.1. Основные компоненты генома	123
8.2. Повторяющиеся элементы	124
8.3. Мобильные элементы генома	127
8.4. Облигатные и факультативные элементы генома	130
8.5. Структурный полиморфизм генома	131
8.6. Компактность размещения информации в кодирующих областях генома	132
8.7. Структура митохондриального генома	134
8.8. Общая характеристика генома человека	134
Глава 9. Эпигенетика	135
9.1. Метилирование ДНК	136
9.2. Модификация гистонов и ремоделирование хроматина	138
9.3. РНК-регуляция экспрессии генов	141
9.4. Эпигеном человека	144
Глава 10. Геномика, проект «Геном человека»	146
10.1. Структурная и функциональная геномика	146
10.2. Проект «Геном человека» и его значение для медицины	149

ЧАСТЬ 2

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Глава 11. Методы медицинской генетики	154
11.1. Клинико-генеалогический метод	154
11.2. Близнецовый метод	156
11.3. Дерматоглифика в клинической практике	158
11.4. Популяционный метод	159
11.5. Цитогенетический метод	160
11.6. Биохимический и иммунологический методы	163
11.7. Молекулярно-генетический метод	165
11.7.1. Выделение ДНК	165
11.7.2. Полимеразная цепная реакция	166
11.7.3. Методы идентификации мутаций	168
Глава 12. Общая характеристика врожденных и наследственных заболеваний	173
12.1. Эпидемиология	174
12.2. Хромосомные болезни	175
12.3. Моногенные болезни	176
12.4. Многофакторные, или комплексные, заболевания с наследственной предрасположенностью	184
Глава 13. Врожденные пороки развития	185
13.1. Эпидемиология врожденных пороков развития	186
13.2. Классификация врожденных пороков развития	189
13.3. Тератогенные пороки развития	193
13.4. Патогенез некоторых врожденных пороков развития	199
13.5. Большие и малые аномалии развития	203
Глава 14. Хромосомные болезни	204
14.1. Трисомии	204
14.2. Числовые аномалии половых хромосом	208
14.3. Структурные аномалии хромосом	211
14.4. Однородительские дисомии и геномный импринтинг	213

Глава 15. Аутосомно-доминантные заболевания	218
15.1. Наследственные дисплазии соединительной ткани	219
15.1.1. Наследственные коллагенопатии	219
15.1.2. Синдром Марфана и другие наследственные синдромы с марфано-подобным фенотипом	226
15.2. Аутосомно-доминантные болезни нервной системы	229
15.2.1. Моторно-сенсорные полинейропатии	229
15.2.2. Боковой амиотрофический склероз	230
15.2.3. Наследственные факоматозы	231
Глава 16. Аутосомно-рецессивные заболевания	234
16.1. Муковисцидоз	235
16.2. Проксимальная спинальная амиотрофия	237
16.3. Наследственные болезни обмена	240
16.3.1. Фенилкетонурия	241
16.3.2. Галактоземия	243
16.3.3. Сфинголипидозы	245
16.3.4. Мукополисахаридозы	249
16.3.5. Адреногенитальный синдром	251
16.3.6. Гепатолентикулярная дегенерация	253
Глава 17. Заболевания, обусловленные мутациями генов, локализованных в половых хромосомах	256
17.1. X-сцепленные доминантные заболевания	257
17.1.1. Витамин-D-резистентный рахит	257
17.1.2. Синдром Ретта	258
17.2. X-сцепленные рецессивные заболевания	258
17.2.1. Гемофилия А и В	258
17.2.2. Миодистрофия Дюшена — Беккера	259
17.3. Отцовский, или голландрический, тип наследования	262
Глава 18. Заболевание с нетрадиционным наследованием	263
18.1. Митохондриальные болезни	263
18.2. Болезни экспансии	265
18.2.1. Синдром Мартина — Белл	267
18.2.2. Миотоническая дистрофия	268
18.2.3. Хорея Гентингтона	269
18.3. Эпигенетические болезни, вызванные нарушением регуляции экспрессии генов	272
Глава 19. Генетический контроль предрасположенности к многофакторной патологии	273
19.1. Генетические факторы риска. Анализ генетических ассоциаций	273
19.2. Генетический контроль предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии	276
19.3. Роль HLA-генов и генов ферментов детоксикации в формировании наследственной предрасположенности к многофакторной патологии	278
19.4. Проблемы генетической паспортизации	282
19.5. Полногеномное сканирование ассоциаций	285
Глава 20. Фармакогенетика	289
20.1. Наследственные медикаментозные идиосинкразии	289
20.2. Полиморфизм генов лекарственного метаболизма	290
Глава 21. Генетические основы канцерогенеза	293
21.1. Генетическая теория канцерогенеза	293
21.2. Наследственные опухолевые синдромы	303
Глава 22. Диагностика и профилактика наследственных и врожденных заболеваний	305
22.1. Показания для направления на консультацию к врачу-генетику	305
22.2. Медико-генетическое консультирование	307

22.3. Организация медико-генетической службы	308
22.4. Скринирующие программы	310
22.4.1. Биохимический скрининг маркерных белков при беременности	310
22.4.2. Неонатальный биохимический скрининг	312
22.5. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных заболеваний	315
22.5.1. Пренатальная диагностика хромосомных болезней	317
22.5.2. Пренатальная диагностика моногенных болезней	318
Литература	322
Словарь генетических терминов	324

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
АФП	– α -фетопротеин
БАР	– большие аномалии развития
ВКМ	– внутренняя клеточная масса
ВПП	– врожденный порок развития
Г-6-ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГФА	– гиперфенилаланинемия
ДБ	– дизиготные близнецы
ДЗНТ	– дефекты зарощения нервной трубки
ИАГ	– Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (ИАГ) им. Д. О. Отта
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИРТ	– иммунореактивный трипсин
кДНК	– комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
КФ-ПЦР	– количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция
МАР	– малые аномалии развития
МБ	– монозиготные близнецы
МГК	– медико-генетическая консультация
МГЦ	– медико-генетический центр
мтДНК	– митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота
мРНК	– матричная, или информационная, рибонуклеиновая кислота
мяРНК	– малая ядерная рибонуклеиновая кислота
ОРД	– однородительская дисомия
ОРД _{отц}	– однородительская дисомия отцовская по Y-хромосоме
ОРД _{мат}	– однородительская дисомия материнская
ОРД _{отц}	– однородительская дисомия отцовская
ОРДХ _{мат}	– однородительская дисомия материнская по X-хромосоме
ОРДХ _{отц}	– однородительская дисомия отцовская по X-хромосоме
ПД	– пренатальная диагностика
ПО	– пары оснований
преРНК	– первичный РНК-транскрипт
рРНК	– рибосомальная рибонуклеиновая кислота
СД21-Г	– синдром дефицита 21-гидроксилазы
СМА	– спинальная мышечная атрофия
ССЗ	– сердечно-сосудистое заболевание
тРНК	– транспортная рибонуклеиновая кислота
УФ	– ультрафиолетовый
ФАГ	– фенилаланингидроксилаза
ФКУ	– фенилкетонурия
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЦНС	– центральная нервная система
ЦП	– церулоплазмин
ЭСК	– эмбриональные стволовые клетки
FISH	– флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> (Fluorescent In Situ Hybridization)
17-ОНП	– 17-гидрооксипрогестерон
array-CGH	– сравнительная геномная гибридизация на ДНК-микрочипах
СЕРН	– Центр изучения полиморфизма человека (Centre d'Etudes du Polimorphisme Humain)
CGH	– сравнительная геномная гибридизация (Comparative Genome Hybridization)
DGI	– Diabetes Genetics Initiative
DM	– двойные мини-хромосомы (double minutes)

Dnmt	– ДНК-метилтрансфераза
EGF	– эпидермальный фактор роста
Fgf	– фибробластный фактор роста
GC-блок	– последовательности нуклеотидов, богатые гуанином и цитозином
GWAS	– полногеномное сканирование ассоциаций
HbF	– фетальный гемоглобин
HDAC	– гистондеацетилаза
HDAC1	– деацетилаза гистонов
HLA	– человеческий лейкоцитарный антиген
HSR	– гомогенно окрашенные районы хромосом (homogeneously staining chromosomal regions)
ICF	– Immunodeficiency, centromeric instability, and facial dysmorphism
LOH	– потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity)
MTHFR	– метилентетрагидрофолатредуктаза
OR	– <i>odds ratio</i>
PRINS	– праймированное мечение <i>in situ</i> (Polymerase Reaction In Situ)
SAM	– S-аденозилметионинкофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп
SNP	– однонуклеотидные замены
SSCP	– конформационный полиморфизм одонитевых ДНК (Single Strain Conformation Polymorphism)
STR	– короткий тандемный повтор (Short Tandem Repeats)
tagSNP	– маркерные однонуклеотидные замены
TCR	– Т-клеточный рецептор
TDF	– тестис-детерминирующий фактор
Tgfb	– трансформирующий фактор роста
UPD	– уридиндифосфат
WTCCC-консорциум	– Wellcome Trust Case Control Consortium

*Посвящается светлой памяти
Виктора Семеновича Михеева,
замечательного ученого и педагога,
на протяжении двух десятилетий возглавлявшего
кафедру медицинской биологии и генетики
ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Генетика относится к числу фундаментальных биологических наук и так же, как анатомия, физиология, гистология или биохимия, в виде отдельного специализированного курса должна стать компонентом общетеоретической подготовки студентов — будущих врачей, предшествующей их клиническому образованию. Дальнейшее знакомство студентов с частными разделами медицинской генетики можно проводить на специализированных клинических кафедрах. Преподавание медицинской генетики целесообразно на протяжении всей программы подготовки будущих врачей, включая интернатуру и ординатуру. Однако в большинстве медицинских вузов нашей страны генетическое образование ограничивается только теми разделами этой науки, которые входят в курс общей биологии, и значительный процент студентов, практикующих врачей и даже преподавателей мало знакомы с современными достижениями медицинской генетики и возможностью их клинического использования.

В то же время наблюдаемый в последние десятилетия прогресс медицины в значительной степени обусловлен успехами в области медицинской генетики, особенно молекулярной генетики человека. В первую очередь это связано с завершением в 2003 г. проекта «Геном человека», в результате которого проведена идентификация всех генов, определена молекулярная природа подавляющего большинства белков. В настоящее время проводится планомерный поиск ассоциаций между различными патологическими состояниями человека и структурными особенностями его генома. Это приводит к более глубокому пониманию, а иногда и кардинальному изменению представлений специалистов различных медицинских профилей о молекулярных основах этиологии и патогенеза не только относительно редких наследственных заболеваний, но и широко распространенных многофакторных болезней человека.

Параллельно с этими исследованиями активно совершенствуются молекулярно-генетические технологии, позволяющие, с одной стороны, тестировать состояния генов у отдельных индивидуумов, а с другой — изучать закономерности развития нормальных и патологических процессов на уровне целого генома. Таким образом создается база для разработки новых персонализированных методов патогенетической терапии, направленных на лечение самого больного в целом, а не болезни.

Медицинская генетика развивается столь стремительно, что преподаватели медицинских вузов, включая институты последипломного образования и факультеты усовершенствования врачей, часто не успевают использовать новую ин-

формацию в учебном процессе. В существующих учебниках по медицинской генетике разделы по молекулярной генетике человека фрагментарны, а иногда и полностью отсутствуют, прежде всего потому, что многие знания в этой области были получены лишь в последние десятилетия или даже годы. В отечественной литературе сведения по частным разделам молекулярной медицины в систематизированном виде можно найти лишь в редких монографиях и руководствах для врачей, но не в учебных пособиях.

В настоящем издании мы попытались представить основные положения и методы современной медицинской генетики, акцентируя внимание читателей на возможностях их клинического использования. Книга состоит из двух частей. В первой части дано описание материальных основ наследственности. При изложении материала авторы придерживались исторического аспекта, для того чтобы показать, как начиная с работ Г. Менделя до наших дней менялись представления о генах, их организации и работе, способах упаковки генетического материала в клетках, его наследственной передачи в ряду поколений. Отдельные главы посвящены типам наследования признаков, аллельным и межаллельным взаимодействиям, характеристике мутаций, генетическим основам развития, а также описанию генетической структуры и динамики популяций. В последние десятилетия основным направлением генетических исследований стало изучение молекулярных основ строения и функционирования генома, что нашло отражение в соответствующих главах, посвященных структуре генома человека и эпигенетическим модификациям. В последней главе изложены результаты международного проекта «Геном человека» и их значение для медицины.

Вторая часть книги целиком посвящена проблемам медицинской генетики и методам их решения. Дано подробное описание врожденных пороков развития, хромосомных и моногенных болезней, классифицированных по типам наследования. Охарактеризованы роль генетических составляющих в этиологии многофакторных болезней, возможность идентификации и клинической интерпретации генетических факторов риска, предрасполагающих к их развитию. Подробно изложены генетические основы канцерогенеза. Отдельные главы посвящены вопросам диагностики и профилактики, а также лечения наследственных и врожденных заболеваний. Книга снабжена словарем генетических терминов.

Авторский коллектив составили сотрудники двух кафедр — медицинской биологии и медицинской генетики СПбГМУ и медицинской генетики СПбГМПА. Их опыт преподавания положен в основу данного руководства. При подготовке издания авторы пользовались онлайн-версией составленного Виктором Мак-Кьюстиком каталога генов и наследственных болезней человека (Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorder <http://omim.org>).

Выражаем искреннюю благодарность за прочтение рукописи, ее рецензирование, ценные советы и замечания, которые мы постарались учесть, профессору В. С. Баранову, академику РАН профессору С. Г. Инге-Вечтомову и профессору Л. А. Мамон. Авторы благодарны за предоставленные фотографии больных и результаты их обследования кандидату медицинских наук Д. К. Верлинской, кандидату медицинских наук М. В. Прозоровой, кандидату медицинских наук Т. А. Ледашевой, а также сотрудникам лаборатории пренатальной диагностики НИИАиГ доктору биологических наук Т. Э. Иващенко и доктору биологических

наук Т. В. Кузнецовой. Фотографии некоторых больных печатаются с любезного разрешения профессора Е. Г. Ильиной (Белорусский НИИ врожденных и наследственных заболеваний, www.medgen.by) и проф. Т. И. Кадуриной (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова). При подготовке рисунков мы пользовались следующими интернет-ресурсами: www.medgen.genetics.utah.edu; www.nature.com/reviews/genetics; www.ncbi.nlm.nih.gov; <http://ghr.nih.gov>; nature.com; medicaplanet.su; www.ebio.ru с изменениями.

Часть 1

МАТЕРИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Глава || ЗАКОНЫ МЕНДЕЛЯ

1

Основополагающие законы наследования были открыты во второй половине XIX в. Грегором Менделем. В своей знаменитой работе «Опыты над растительными гибридами», вышедшей в 1865 г., Г. Мендель описал два важных явления:

- определение признаков по отдельным наследственным факторам;
- сохранение неизменными отдельных признаков организма у потомства.

Г. Мендель скрещивал сорта гороха, различающиеся одной парой альтернативных признаков, главным образом окраски и формы семян и цветков. Предварительно Мендель изучал эти сорта в течение двух лет и отобрал для своих экспериментов те из них, в которых исследуемые признаки стабильно наследовались. Оказалось, что при скрещивании растений гороха с указанным различием все гибриды первого поколения были похожи на одного из родителей. Эти наблюдения явились основой для формулировки первого закона Менделя — *закона доминирования, или единообразия, гибридов первого поколения*. Тот признак, который проявлялся у гибридов первого поколения, был назван Менделем *доминантным*, а непроявляющийся признак — *рецессивным*. В дальнейшем было показано, что этот закон относится к разряду общебиологических закономерностей.

При проведении межсортовых скрещиваний на протяжении нескольких последующих поколений Мендель проводил количественный учет растений отдельно по каждой паре признаков. При самоопылении гибридов во втором поколении появлялись растения как с доминантным, так и с рецессивным признаком, причем в соотношении примерно 3 : 1. Эти наблюдения позволили Менделю сформулировать второй закон — *закон расщепления признаков*, который носит статистический характер, то есть реализуется только на больших выборках. Если мы ограничимся анализом потомства от скрещивания всего лишь двух гибридных особей, то расщепление в потомстве не обязательно будет строго соответствовать соотношению 3 : 1. Для обнаружения закономерности расщепления 3 : 1 Менделю пришлось подсчитывать более 10 000 растений во втором поколении отдельно для каждой пары признаков.

Наблюдаемые закономерности позволили Менделю высказать гипотезу о существовании двух дискретных наследственных факторов (или задатков), ответственных за проявление одного признака. Один из этих факторов, доминантный, он обозначил заглавной буквой А, а второй, рецессивный, — а. Таким образом, исходные сорта гороха несут два одинаковых наследственных фактора, ответственных за изучаемый признак, в одном сорте это АА, в другом — аа. Следующее предположение Менделя заключалось в том, что только один из этих факторов попадает в зародышевые клетки, или гаметы. Тогда гибриды первого поколения несут два разных наследственных фактора — Аа. Хотя рецессивный фактор (а) не проявляется в присутствии доминантного (А), но он и не исчезает. Каждый из этих двух дискретных наследственных факторов у гибрида (Аа)



Рис. 1.1. Моногибридное скрещивание:
 а — закон доминирования; б — закон расщепления

с равной вероятностью попадает в разные половые клетки — гаметы. Эти предположения Менделя получили название гипотезы чистоты гамет.

Гибридные растения Aa образуют гаметы как с доминантным, так и с рецессивным фактором, которые в равной степени участвуют в оплодотворении. В результате образуются растения трех типов: AA, Aa и aa в соотношении 1 : 2 : 1. Поскольку рецессивный наследственный фактор не проявляется в присутствии доминантного, растения AA и Aa (A-) внешне будут идентичны друг другу и по признаку будет наблюдаться расщепление 3 : 1.

При описании схемы скрещивания в генетике используются следующие обозначения: родители — P (от лат. *parentes* — родитель), особи женского пола — T (зеркало Венеры), мужского — U (щит и копьё Марса), скрещивание — × (знак умножения), потомство от скрещивания — F (от лат. *filialis* — сыновний) с цифровым индексом: F₁ — первое поколение, F₂ — второе и т. д. Запишем в этих обозначениях использованную Менделем схему моногибридного скрещивания (рис. 1.1).

В дальнейшем для упрощения расчета сочетаний разных типов гамет P. Пеннетом была предложена форма записи скрещивания в виде таблицы, в первой строке и первом столбце которой записываются типы женских и мужских гамет, а на их пересечении типы образующихся потомков — *решетка Пеннета*. Ее вариант для моногибридного скрещивания дан в табл. 1.

Таблица 1

Решетка Пеннета для моногибридного скрещивания

Гаметы ♀/♂	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

При изучении Г. Менделем наследования одновременно по двум парам признаков (дигибридное скрещивание) оказалось, что каждый из них ведет себя независимо от других. При этом во втором поколении появляются 4 группы растений с разными комбинациями двух признаков в соотношении 9 : 3 : 3 : 1 соответственно. В первой, самой многочисленной, группе растения имеют одновременно оба доминантных признака, в двух других — только один из доминантных признаков, и меньше всего будет растений с рецессивными признаками.

Обозначим доминантный и рецессивный наследственный фактор, ответственный за первый признак (например, желтую или зеленую окраску семян), — А и а, за второй признак (гладкую или морщинистую форму семян) — В и b соответственно. В этих обозначениях исходные родительские сорта будут иметь наследственные факторы ААВВ и ааbb, а схема дигибридного скрещивания показана на рис. 1.2.

Независимое наследование и комбинирование признаков в соотношении 9 : 3 : 3 : 1, или $(3 : 1)^2$, показано в анализе расщепления по каждой паре признаков отдельно (12А-желтый : 4аа-зеленый; 12В-гладкий : 4bb-морщинистый), сокращая на общий множитель, получаем 3 : 1. Отсюда следует, что дигибридное скрещивание происходит как два моногибридных, идущих независимо друг от друга, то есть окраска семян наследуется независимо от их формы.

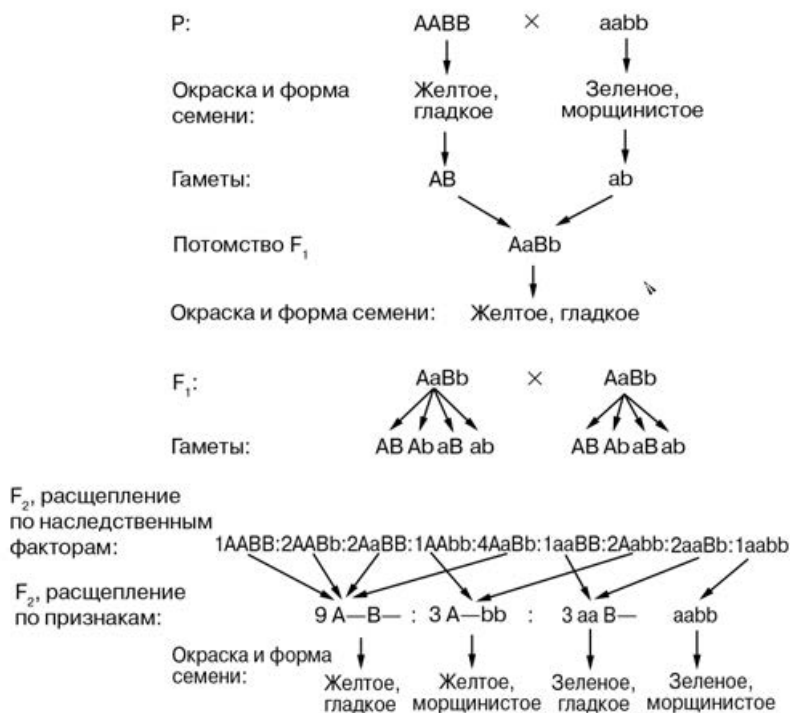


Рис. 1.2. Независимое комбинирование признаков при дигибридном скрещивании

Решетка Пеннета для дигибридного скрещивания представлена в табл. 2.

При тригибридном скрещивании количество различных комбинаций признаков в F_2 увеличивается до 8 и соотношения становятся еще более сложными (27 : 9 : 9 : 9 : 3 : 3 : 3 : 1).

Таблица 2

Решетка Пеннета для дигибридного скрещивания

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

На основании своих наблюдений Мендель сформулировал *закон независимого наследования и комбинирования признаков*. Однако этот закон оказался справедлив далеко не для всех признаков. Он соблюдается только в том случае, если наследственные факторы, ответственные за формирование каждого из этих признаков, находятся в разных парах хромосом.

К сожалению, работы Грегора Менделя остались незамеченными современниками, и его законы были вновь открыты в самом начале XX в. тремя исследователями — Г. де Фризом, К. Корренсом и Э. Чермаком. Затем датский биолог В. Иогансен предложил назвать постулированные Менделем наследственные факторы *генами*. Варианты наследственных факторов, или альтернативные состояния генов (доминантный, рецессивный), указываются как *аллели*. Совокупность аллелей различных генов организма называется *генотипом*, а совокупность внешних и внутренних признаков организма — *фенотипом*. Генотип может быть *гомозиготным* при наличии двух одинаковых аллелей (AA или aa) или *гетерозиготным*, если аллели разные (Aa).

Необходимыми и достаточными условиями для соблюдения законов Менделя являются:

- гомозиготность исходных родительских форм;
- альтернативное проявление каждой пары признаков;
- равная вероятность образования всех типов гамет;
- равновероятная встреча гамет при оплодотворении;
- одинаковая жизнеспособность зигот с разными генотипами;
- достаточная численность скрещивающихся особей;
- независимость проявления признаков от внешних условий или действия других генов (генетического фона).

На практике эти условия чаще всего соблюдаются.

Аллели, или состояния генов, влияют на характер проявления признаков, и служат основой для фенотипической изменчивости. Если эта изменчивость не выходит за пределы нормы, то соответствующие аллели называют *нормальными аллелями* или *аллелями дикого типа*. Они достаточно широко распространены в популяциях и в разных этнических группах, однако их частоты могут существенно различаться. Те аллели, частоты которых в популяции превышают определенный уровень, например 1,0 или 5,0 %, называют *полиморфными аллелями*. Присутствие в популяциях нескольких вариантов аллелей с такими частотами называют *генетическим полиморфизмом*. В последнее время термин «полимор-

**ГЕНЕТИКА
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Руководство для врачей

Под редакцией
В. Н. Горбуновой, М. А. Корженевской

Редактор *О. С. Капполь*
Корректор *Т. А. Диг*
Дизайн и компьютерная верстка *И. Ю. Илюхиной*

Подписано в печать 9.11.2015. Формат 70 × 100 ¹/₁₆.

Печ. л. 21. Тираж 500 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».

190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15,
тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12,
<http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано Первая Академическая типография «Наука»
199034, Санкт-Петербург, 9-я линия, 12/28

ISBN 978-5-299-00672-8



9 785299 006728