

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 заболеваниях.....	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

Предисловие

Прогресс теоретической и клинической медицины обеспечил возможность лечения и профилактики тяжелых, ранее считавшихся неизлечимыми, заболеваний. Это, прежде всего, относится к наследственным заболеваниям, которые являются основной причиной детской смертности и инвалидности. Однако из года в год появляются методы лечения, применение которых продлевает жизнь больных. При многих наследственных болезнях, ранее приводивших к смерти в возрасте до 5 лет (муковисцидоз, болезнь Дауна), средняя продолжительность жизни сегодня составляет уже 30–40 лет и более. Внедрение современных методов профилактики, диагностики и лечения за счет новейших медицинских технологий делает проблему помощи наследственным больным и их семьям разрешимой. Медицинский персонал во многом может помочь каждой семье иметь здоровое потомство или организовать социальную и медицинскую помощь, если больной ребенок родился.

Роль медицинской сестры в помощи больным с наследственными заболеваниями и их семьям трудно переоценить. Тесное длительное общение с больными в стационарах и на дому и их родственниками превращает медицинскую сестру почти в члена семьи, в активного советника при решении многих семейных вопросов, особенно психологических, бытовых и социально-экономических. Для активного участия в обсуждении принимаемых семьей решений медицинский работник должен иметь клинико-генетическую подготовку.

В обязанности медицинских сестер, работающих в медико-генетических консультациях, кабинетах и стационарах с больными наследственными болезнями, входит сбор первичной информации о наследственной отягощенности больного и его семьи, составление родословных. От них во многом зависит точность получаемых сведений, положительный эффект от первичного контакта с больным и его родственниками. Высокий уровень подготовки специалистов в медицинских колледжах предполагает теперь и хорошее знание медицинской генетики.

В учебнике представлены современные основы общей генетики, подробная характеристика наследственной патологии, вопросы профилактики наследственных болезней.

Генетические закономерности не всегда легко усваиваются, поэтому студент должен настроить себя на внимательное, иногда неоднократное изучение соответствующего раздела. С этой целью в конце каждой главы приводятся вопросы для самоконтроля и закрепления материала. В конце учебника содержится словарь терминов.

Авторы учебника — преподаватели кафедры медицинской генетики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова — имеют большой опыт преподавания предмета студентам, врачам, ординаторам, аспирантам, а также пропаганды медико-генетических знаний среди среднего медицинского персонала и населения. Они непосредственно осуществляют медико-генетическое консультирование совместно с медицинскими сестрами, а лабораторные исследования проводят с фельдшерами-лаборантами.

Академик РАМН Н.П. Бочков

Введение

Генетика — наука о законах наследственности и изменчивости живых организмов. Под *наследственностью* понимают свойство организмов повторять в ряду поколений признаки, сходные типы обмена веществ и индивидуального развития в целом. Другими словами, наследственность обеспечивает воспроизведение нового поколения в строгих формах исходного вида за счет передачи наследственной информации о признаках и свойствах. *Изменчивость* — прямо противоположное свойство. Благодаря изменчивости у потомства появляются новые признаки. Измененная наследственная информация передается в последующем от поколения к поколению.

Наследственность как свойство всех организмов интересовала людей с древних времен. Но только в XIX в. это явление подверглось объективному изучению. Определяющий вклад в понимание механизмов наследования признаков внес чешский исследователь Грегор Иоганн Мендель. Его можно считать основателем научной генетики. В 1866 г. Г. Мендель опубликовал результаты экспериментов на горохе, в которых показал, что наследственность передается через половые клетки *в виде дискретных факторов* от одного поколения к другому, *не смешиваясь и не растворяясь*. Эти законы были приняты (переоткрыты) только в 1900 г. Этот год и считается годом рождения генетики как науки.

В последующие 100 лет к наиболее значимым открытиям в генетике можно отнести:

- обоснование хромосомной теории наследственности (1910–1920 гг.);
- доказательство информационной роли ДНК и расшифровку ее стереохимической структуры (1930–1953 гг.);
- расшифровку генетического кода и генетических механизмов синтеза белка (1960-е гг.);
- создание технологий рекомбинантных ДНК (генная инженерия) (1970-е гг.);
- расшифровку геномов организмов (1980–1990 гг.);
- секвенирование генома человека (1990–2003 гг.).

В каждом десятилетии XX в. в генетике совершались открытия огромной важности. Постепенно эта наука заняла ключевые позиции в фундаментальной биологии и лидирующее положение.

Наследственность и изменчивость являются первичными неотъемлемыми свойствами живых организмов. Они лежат в основе всех жизненных проявлений. Без наследственности и изменчивости невозможна была бы эволюция жизни на Земле. Человек является «продуктом» длительной эволюции живой природы. В его формировании как биологического вида Человека разумного (*Homo sapiens*) отражены все общебиологические генетические закономерности.

Генетика человека наряду с морфологией, физиологией и биохимией является теоретическим фундаментом современной медицины. Она изучает явления наследственности и изменчивости у человека на всех уровнях его организации и существования: молекулярном, клеточном, организменном и популяционном. В своем развитии генетика человека постоянно «подпитывалась» из общебиологических концепций (эволюционное учение, онтогенез), из генетических открытий (менделизм, хромосомная теория наследственности, информационная роль ДНК), из достижений теоретической и клинической медицины.

Медицинская генетика изучает роль наследственности в возникновении патологии человека, закономерности передачи от поколения к поколению наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики всех форм наследственной патологии. Синтез достижений в медицине и генетике направлен на борьбу с болезнями и улучшение здоровья людей.

Медицинская генетика отвечает на следующие конкретные вопросы: какие наследственные механизмы поддерживают гомеостаз организма и определяют здоровье индивида; каково значение наследственных факторов в этиологии болезней; каково соотношение наследственных и средовых (ненаследственных) факторов в патогенезе болезней; какова роль наследственных факторов в определении клинической картины болезней (и наследственных, и ненаследственных); влияет ли (и если влияет, то как) наследственная конституция на процесс выздоровления и на исход болезни; какие наследственные факторы определяют специфику фармакологического и других видов лечения.

В настоящее время медицинская генетика интенсивно развивается в разных направлениях: изучение генома человека, цитогенетика,

молекулярная и биохимическая генетика, иммуногенетика, генетика развития, популяционная генетика, клиническая генетика, экологическая генетика.

В результате столетнего развития генетики человека сложились основные положения медицинской генетики, знание которых обязательно для медицинского работника.

1. Наследственные болезни являются частью общей наследственной изменчивости человека. Нет резкой границы между наследственной изменчивостью, ведущей к вариациям нормальных признаков, и изменчивостью, ведущей к наследственным болезням. В одних и тех же генах могут возникать и нейтральные, и патологические мутации.
2. В развитии наследственных признаков или болезней принимают участие наследственная конституция (генотип) и внешняя среда. Во всех жизненных проявлениях между наследственностью и средой всегда имеется тесное взаимодействие. Хотя для развития одних признаков или болезней определяющую роль играет наследственность (генотип), а для развития других — существенное значение имеет внешняя среда, однако нет таких признаков, которые бы зависели только от наследственности или только от среды.
3. Человечество «отягощено» огромным «грузом» разнообразных мутаций, которые накапливались в процессе длительной эволюции. Постоянно протекающий мутационный процесс поставляет новые мутации в генофонд человечества, а естественный отбор либо сохраняет и умножает их число, либо приводит к исчезновению.
4. Наследственная «отягощенность» современного человечества состоит из двух компонент. Одна — это накопленные в процессе эволюции и истории человечества патологические мутации, другая — вновь возникающие наследственные изменения в половых клетках. Количественный объем вновь возникающих мутаций может увеличиваться под влиянием мутагенных факторов среды (ионизирующая радиация, химические вещества и другие факторы).
5. Среда обитания человека в широком смысле слова, границы браков, планирование семьи постоянно меняются. Человек сталкивается с новыми факторами среды, ранее никогда не встречавшимися на протяжении всей его эволюции, а также испытывает большие нагрузки социального и экологического характера. Это приводит к появлению новых видов наследственной патологии — экогенетическим болезням. Расширен круг потенциальных брачных пар-

тнеров, широких масштабов достигла миграция населения, — все это меняет генетическую структуру популяции человека. В то же время популяционные процессы обладают большой силой инерции, и поэтому не следует ожидать, что мутационный процесс и экогенетические реакции могут в короткий срок (одно-два поколения) вызвать «взрыв» наследственности человека или резкий подъем частоты наследственных болезней.

6. Прогресс медицины и общества приводит к увеличению продолжительности жизни больных с наследственными болезнями, восстановлению у них репродуктивной функции и, следовательно, к увеличению их числа в популяциях. Больной или носитель патологического задатка является полноправным членом общества и имеет равные права со здоровым человеком. Такие концепции как евгеника, вырождение семей с наследственной патологией, неизлечимость наследственных болезней, запрещение браков или стерилизация по генетическим показаниям ушли в прошлое. В диагностике, лечении и профилактике наследственных болезней современная медицина обладает большими возможностями, которые в будущем станут еще больше.

Значение генетики для медицины трудно переоценить. Во-первых, как часть теоретического фундамента медицины, генетика расширяет и углубляет биологическое мышление специалиста. Будущий медицинский работник через понимание законов наследственности и изменчивости реально представляет все стадии индивидуального развития человека (от оплодотворения до старости) под углом зрения реализации унаследованной индивидом программы в конкретных условиях среды. Генетические знания необходимы для понимания новых методов диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней, создания новых вакцин и лекарств методами генетической инженерии.

Во-вторых, достижения медицинской генетики, как клинической дисциплины, эффективно внедряются во все разделы медицинской помощи и здравоохранения (больничная, поликлиническая, диспансерная службы). Наследственные болезни занимают существенное место в работе каждого врача и медицинской сестры в связи с их частотой и тяжестью. Известно уже около 20 000 наследственных признаков, почти 5000 из которых составляют наследственные болезни, поражающие все органы, системы и функции организма. Около 5% детей рождается с наследственными и врожденными

болезнями. С возрастом меняется «профиль» наследственной патологии, но «груз» ее не уменьшается. Дети с неизлечимыми формами наследственных болезней или тяжелыми врожденными пороками умирают. Казалось бы, за счет летальности в детском возрасте частота наследственных болезней должна была бы уменьшаться. Однако этого не наблюдается, потому что в пубертатном возрасте и позже развиваются новые болезни. После 20–30 лет начинают проявляться наследственные болезни у взрослых, главным образом — болезни с наследственной предрасположенностью. Не менее 25% всех больных коек заняты пациентами, страдающими заболеваниями с наследственной предрасположенностью, такими как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, псориаз, бронхиальная астма, рассеянный склероз, глаукома.

Таким образом, наследственная патология может «преследовать» человека на всех этапах его жизни: от зарождения до старости. Следовательно, медицинская помощь и психологическая поддержка должны оказываться не только больному, но и его семье. В этом чрезвычайно важном деле неопределима роль медицинской сестры.

Наследственные болезни длительное время не поддавались лечению, а единственным методом профилактики была рекомендация воздержаться от деторождения.

Современная медицинская генетика вооружила клиницистов методами ранней досимптомной (доклинической) и даже пренатальной диагностики наследственных болезней. Интенсивно развиваются (и в некоторых центрах уже применяются) методы преимплантационной (до имплантации зародыша) диагностики.

Понимание молекулярных механизмов патогенеза наследственных болезней и высокие медицинские технологии обеспечили успешное лечение многих форм этой патологии.

Сложилась стройная система профилактики наследственных болезней: медико-генетическое консультирование, пренатальная диагностика, массовая диагностика у новорожденных наследственных болезней обмена, поддающихся диетической и лекарственной коррекции, диспансеризация больных и членов их семей. Внедрение этой системы обеспечивает снижение частоты рождения детей с врожденными пороками развития и наследственными болезнями на 60–70%.

Медицинская сестра и фельдшер-лаборант вместе с врачом могут активно участвовать в реализации достижений медицинской гене-

тики в практику ради счастливой семьи со здоровым потомством. «Объектом» медицинской помощи с генетической точки зрения является не только больной, но и его семья, иногда в широком смысле слова (двоюродные, троюродные).

Контрольные вопросы и задания

1. В чем состоит суть явлений наследственности и изменчивости?
2. Что такое наследственные болезни с эволюционной точки зрения?
3. Что изучает медицинская генетика?
4. Назовите основные положения медицинской генетики.
5. Приведите основные примеры значения медицинской генетики.

Глава 1

Цитологические основы наследственности

1.1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ КЛЕТКИ

Как известно, все живые организмы благодаря присущему им первичному свойству наследственности сохраняют в ряду поколений характерные для них черты, то есть воспроизводят себе подобных и передают эту преемственность из поколения в поколение в процессе размножения.

Клетка является основой строения любого организма, а при размножении — связующим звеном двух поколений. Клетки разных организмов и в разных тканях очень разнообразны по размеру, форме, строению и функции, однако общая схема строения клетки одинаковая. Все клетки имеют оболочку, ее еще называют *клеточной мембраной*. Она состоит из двойного слоя липидных молекул между двумя слоями белка. Через клеточную мембрану осуществляется активный и пассивный перенос различных веществ внутрь и наружу. Каждая клетка состоит из ядра, одного или нескольких ядрышек и цитоплазмы (рис. 1.1).

Цитоплазма животной клетки — сложно организованная система. В ней имеются органоиды: митохондрии, рибосомы, аппарат Гольджи, лизосомы, пероксисомы. Цитоплазма составляет основную массу клетки. Она состоит из коллоидного раствора белков и других органических веществ: 85% — вода, 10% — белки и 5% — другие соединения. По своей структуре цитоплазма неоднородна. В ней расположены пластинчатые структуры или мембраны, которые образуют сложную систему плоских разветвленных каналов. Их называют *эндоплазматической сетью* или *ретикулумом*. По каналам ретикулума различные вещества проходят от наружной мембраны клетки к цитоплазме, органоидам и ядру.

Митохондрии — это сферические или палочковидные образования сложной структуры. Они состоят из матрикса, окруженного внутренней мембраной, межмембранного пространства и наружных мембран. В матриксе содержатся кольцевые молекулы ДНК, специфические РНК (см. гл. 2), гранулы солей кальция и магния. Мембраны состоят из белков и фосфолипидов. Митохондрии

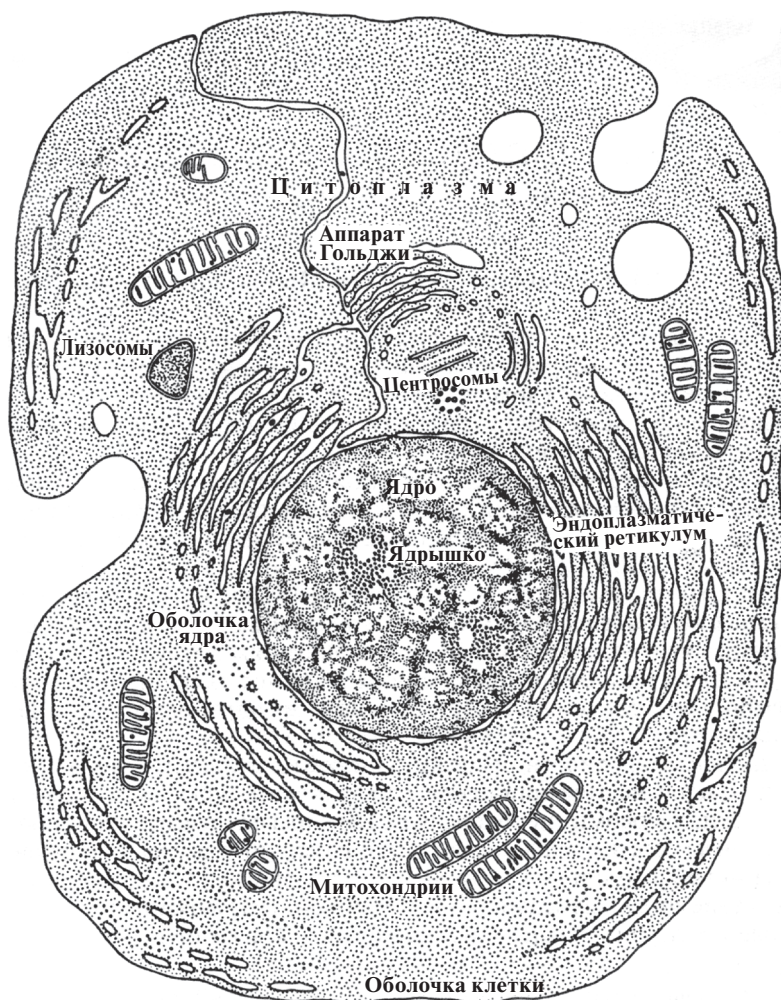


Рис. 1.1. Строение клетки эукариот

способны к самовоспроизведению. В митохондриях за счет окислительно-восстановительных процессов вырабатывается энергия, которая накапливается в виде молекул АТФ (аденозинтрифосфата). Клеточное дыхание (использование клеткой кислорода) происходит при участии митохондрий.

Рибосомы — сложно организованные субмикроскопические гранулы, расположенные на мембранах эндоплазматической сети или свободно в цитоплазме. Рибосомы могут быть единичными или объединенными в комплексы — *полирибосомы*. В их состав входят белки и высокомолекулярные РНК примерно в равном количестве. Функцией рибосом является синтез белков.

В *аппарате Гольджи* накапливаются различные продукты клеточного обмена и поступающие извне вещества. В его петлях происходит концентрация веществ в капли или гранулы, которые затем выводятся за пределы клетки.

В цитоплазме клетки содержатся *лизосомы*. Они имеют вид мешочков, покрытых мембраной, содержат ферменты, расщепляющие нуклеиновые кислоты, белки, полисахариды. Лизосомы являются «пищеварительной системой» клетки. В случае разрушения мембраны лизосомы могут переваривать и содержимое цитоплазмы клетки — автолизис (самопереваривание).

Пероксисомы клетки представляют собой тельца овальной формы, ограниченные мембраной и расположенные на обеих сторонах ретикулула. Внутри пероксисом содержится гранулярный матрикс, в центре которого находятся кристаллоподобные структуры, состоящие из фибрилл и трубок. Содержимое пероксисом — ферменты окисления аминокислот и каталаза. При метаболизме аминокислот образуется перекись водорода, которая разрушается каталазой. Таким образом, каталаза пероксисом выполняет защитную функцию, так как H_2O_2 является токсичным для клетки соединением.

Центросома, или «клеточный центр», обычно располагается в центре клетки или рядом с ядром. Она состоит из двух *центриолей*, расположенных в участке цитоплазмы, организованном особым образом. Центросома участвует в процессе деления клетки, создавая веретено деления.

Иногда в цитоплазме клетки выявляются включения. Они не являются обязательным компонентом, поскольку представляют различные продукты метаболизма (кристаллы солей мочевой кислоты, пигментные зерна, жиры, белки и т.д.), и в случае необходимости могут быть использованы организмом.

В цитоплазме клетки непрерывно происходит обмен веществ, приводящий к самообновлению белков и других химических веществ. Это достаточно быстрый процесс. Например, в клетках печени за 3–5 суток половина белковых молекул может заменяться новыми.

Биохимическими методами показано, что если отделить ядро и все органоиды клетки от цитоплазмы, то в ней останутся ферменты, которые ускоряют реакции обмена. Но все же полный обмен веществ происходит только в случае взаимодействия цитоплазмы с другими компонентами клетки. С генетической точки зрения, биохимию цитоплазмы и ее строение необходимо рассматривать в свете ядерно-цитоплазматических взаимоотношений, т. е. взаимовлияния компонентов цитоплазмы и ядра.

Как правило, в клетке содержится одно ядро, реже — несколько. *Ядро* состоит из хроматина («хроматин» — от греческого *chroma* — цвет, краска) — вещества, способного хорошо воспринимать красители. Хроматин состоит из ДНК и белков. В интерфазных клетках хроматин может быть рассеян по всему ядру или располагаться в виде отдельных глыбок. *Интерфазные клетки* — клетки, находящиеся в состоянии между двумя последовательными митозами в фазе покоя или же в стадии от последнего митоза до гибели клетки. В интерфазных ядрах хромосомы разрыхлены и деконденсированы. Они и составляют нити хроматина, максимальная конденсация которых происходит во время митотического деления клеток с образованием хромосом.

Кроме хроматина, в ядрах встречаются перихроматиновые и интерхроматиновые гранулы, в которых содержится РНК.

В ядре находится одно или несколько ядрышек. *Ядрышко* — самая плотная структура ядра, являющаяся производным хромосомы, а именно — одним из ее локусов с наиболее высокой активностью синтеза РНК в интерфазе. В ядрышке образуются рибосомальные РНК и рибосомы, на которых происходит синтез белков цитоплазмы. Образование и количество ядрышек зависит от числа и активности ядрышковых организаторов (участков хромосомы, расположенных в зонах вторичных перетяжек).

Ядро ограничено от цитоплазмы *ядерной оболочкой*. Ядерная оболочка состоит из внешней ядерной мембраны и внутренней мембраны, которые разделяются перинуклеарным пространством или цистерной ядерной оболочки. В ядерной оболочке содержатся ядерные поры. Число ядерных пор зависит от метаболической активности клетки: чем она выше, тем больше пор на единицу поверхности клеточного ядра.

Основные функции ядерной оболочки заключаются в том, что она отделяет содержимое ядра от цитоплазмы, ограничивает доступ

в ядро крупных агрегатов биополимеров, регулирует транспорт макромолекул между ядром и цитоплазмой, участвует в фиксации хромосомного материала в ядре. Таким образом, ядро является носителем генетического материала и местом, где осуществляется его функционирование и воспроизведение.

1.2. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ХРОМОСОМ. КАРИОТИП ЧЕЛОВЕКА

Хромосома — структурный элемент клеточного ядра дезоксирибонуклеиновой природы. Это название произошло от способности хромосом окрашиваться основными красителями (*chroma* — цвет, *soma* — тело; *chromosoma* — окрашенное тело). Как самостоятельное образование определенного размера и формы хромосома выявляется при делении клеток. Самоудвоение и закономерное распределение хромосом по дочерним клеткам обеспечивает точную передачу наследственной информации.

Морфология хромосом лучше всего видна в клетке на стадии метафазы. Они состоят из двух палочкообразных телец, называемых *хроматидами*. Обе хроматиды каждой хромосомы идентичны друг другу по генному составу.

Хромосомы дифференцированы по длине. Все хромосомы имеют центромеру или первичную перетяжку, две теломеры и два плеча. На некоторых хромосомах еще есть вторичные перетяжки и спутники. *Центромера* — очень важная часть хромосомы, определяющая точное распределение хроматид к двум полюсам делящейся клетки. ДНК центромеры отличается характерной последовательностью нуклеотидов и специфическими белками. В зависимости от расположения центромеры различают акроцентрические хромосомы, субметацентрические и метацентрические хромосомы (рис. 1.2).

Некоторые хромосомы имеют вторичные перетяжки. В отличие от первичной перетяжки (центромеры) они не служат местом прикрепления нитей веретена и не играют никакой роли в движении хроматид. Некоторые вторичные перетяжки связаны с образованием ядрышек, в этом случае их называют ядрышковыми организаторами. В ядрышковых организаторах расположены гены, ответственные за синтез рРНК. Функция других вторичных перетяжек еще не ясна.

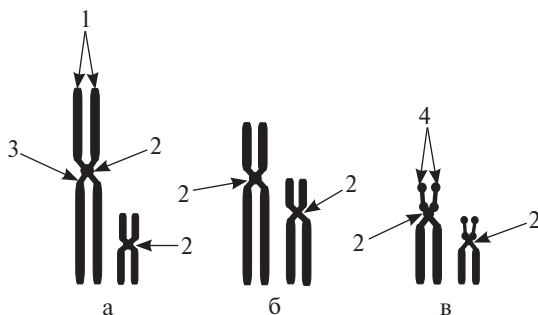


Рис. 1.2. Схематический рисунок типов хромосом человека на стадии метафазы: а — метацентрические (1-я и 16-я хромосома); б — субметацентрические (2-я и 7-я хромосома); в — аacroцентрические (13-я и 21-я хромосома); 1 — хроматиды; 2 — центромера; 3 — вторичная перетяжка; 4 — спутники

У некоторых аacroцентрических хромосом есть *спутники* — участки, соединенные с остальной частью хромосомы тонкой нитью хроматина. Форма и величина спутника постоянна для данной хромосомы. У человека спутники имеются у пяти пар хромосом (13—15 и 21—22 пары).

Концевые участки хромосом, богатые структурным гетерохроматином, называются *теломерами*. Теломеры препятствуют слипанию концов хромосом после редупликации и тем самым способствуют сохранению их целостности. Следовательно, теломеры ответственны за существование хромосом как индивидуальных образований.

Хромосомы, имеющие одинаковый порядок генов, называют *гомологичными*. У них одинаковое строение (длина, расположение центромеры и т.д.). *Негомологичные* хромосомы имеют разный генный набор и разное строение.

Изучение тонкой структуры хромосом показало, что они состоят из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), белка и небольшого количества РНК. Молекула ДНК несет отрицательные заряды, распределенные по всей длине, а присоединенные к ней белки — гистоны заряжены положительно. Этот комплекс ДНК с белком называют *хроматином*. Хроматин может иметь разную степень конденсации. Конденсированный хроматин называют *гетерохроматином*, деконденсированный хроматин — *эухроматином*. Степень деконденсации хроматина отражает его функциональное состоя-

ние. Гетерохроматиновые участки функционально менее активны, чем эухроматиновые, в которых локализована большая часть генов. Различают структурный гетерохроматин, количество которого различается в разных хромосомах, но располагается он постоянно в окологентромерных районах. Помимо структурного гетерохроматина, существует факультативный гетерохроматин, который появляется в хромосоме при сверхспирализации эухроматических районов. Подтверждением существования этого явления в хромосомах человека служит факт генетической инактивации одной X-хромосомы в соматических клетках женщины. Его суть заключается в том, что существует эволюционно сформировавшийся механизм инактивации второй дозы генов, локализованных в X-хромосоме, вследствие чего, несмотря на разное число X-хромосом в мужском и женском организмах, количество функционирующих в них генов уравнивается. Максимально конденсирован хроматин во время митотического деления клеток, тогда его можно обнаружить в виде плотных хромосом.

Размеры молекул ДНК хромосом огромны. Каждая хромосома представлена одной молекулой ДНК. Они могут достигать сотен микрометров и даже сантиметров. Из хромосом человека самая большая — первая; ее ДНК имеет общую длину до 7 см. Суммарная длина молекул ДНК всех хромосом одной клетки человека составляет 170 см.

Несмотря на гигантские размеры молекул ДНК, она достаточно плотно упакована в хромосомах. Такую специфическую укладку хромосомной ДНК обеспечивают белки гистоны. Гистоны располагаются по длине молекулы ДНК в виде блоков. В один блок входит 8 молекул гистонов, образуя *нуклеосому* (образование, состоящее из нити ДНК, намотанной вокруг октамера гистонов). Размер нуклеосомы около 10 нм. Нуклеосомы имеют вид нанизанных на нитку бусинок. Нуклеосомы и соединяющие их участки ДНК плотно упакованы в виде спирали, на каждый виток такой спирали приходится 6 нуклеосом. Так формируется структура хромосомы (рис. 1.3).

Наследственная информация организма строго упорядочена по отдельным хромосомам. Каждый организм характеризуется определенным набором хромосом (число, размеры и структура), который называется *кариотипом*. Кариотип человека представлен двадцатью четырьмя разными хромосомами (22 пары аутосом, X- и Y-хромосомы). Кариотип — это паспорт вида. Анализ кариотипа позволяет выявлять нарушения, которые могут приводить к аномалиям развития, наследственным болезням или гибели плодов и эмбрионов на ранних стадиях развития.

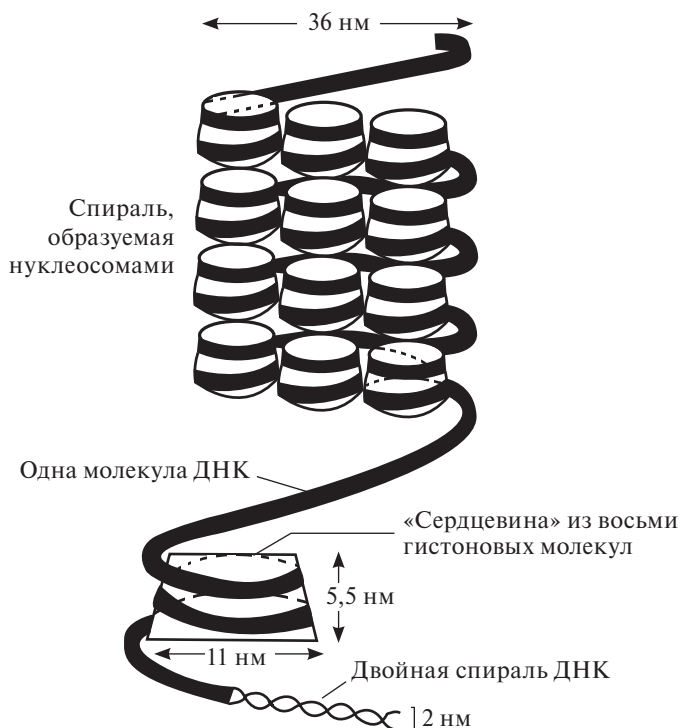


Рис. 1.3. Структура нуклеосом и их соотношение с хромосомой и молекулой ДНК (в метафазной хромосоме)

Длительное время полагали, что кариотип человека состоит из 48 хромосом. Однако в начале 1956 г. было опубликовано сообщение, согласно которому число хромосом в кариотипе человека равно 46.

Хромосомы человека различаются по размеру, расположению центромеры и вторичных перетяжек. Впервые подразделение кариотипа на группы было проведено в 1960 г. на конференции в г. Денвере. В описание кариотипа человека первоначально были заложены два следующих принципа:

- расположение хромосом по их длине;
- группировка хромосом по расположению центромеры (метацентрические, субметацентрические, ацентрические).

Все хромосомы подразделялись на 7 групп:

A — крупные метацентрические (1–3);

B — крупные субметацентрические (4 и 5);

C — среднего размера субметацентрические (6–12 и X);

D — крупные аacroцентрические (13–15);

E — маленькие субметацентрические (16–18);

F — маленькие метацентрические (19 и 20);

G — маленькие аacroцентрические (21, 22 и Y).

В последующие годы классификация хромосом была дополнена данными о положении вторичных перетяжек (Лондонская конференция). Однако потребности клинической практики показали, что предложенная групповая Денверская и уточненная Лондонская классификации хромосом недостаточны для индивидуальной идентификации хромосом.

Знание молекулярной структуры хромосом стало основой для разработки методов дифференциального окрашивания хромосом, которое при применении красителей, специфически связывающихся с участками ДНК определенного строения, позволило идентифицировать каждую хромосому. Причем идентификация хромосом осуществляется не по отдельным случайным признакам, а реально, по их структурно-функциональной организации.

Разные исследователи предлагали различные методы выявления линейной неоднородности (сегментации) отдельных хромосом. В 1971 г. на Парижской конференции по стандартизации и номенклатуре хромосом человека все эти методы были сопоставлены и было показано, что ими выявляются, в принципе, одни и те же участки хромосом или сегменты. Различные сегменты обозначили по методам и красителям, которыми они лучше всего выявляются:

1. Q-сегменты (quinacrine, акрихин).
2. G-сегменты (Giemza, Гимза).
3. R-сегменты (revers, оборотный).
4. C-сегменты (constitutive heterochromatin, структурный гетерохроматин).

На рис. 1.4 изображена современная схема распределения сегментов.

Следует подчеркнуть, что при всем разнообразии используемых обработок хромосом различными красителями, выявляемая линейная неоднородность хромосом всегда одна и та же. Рисунок каждой пары

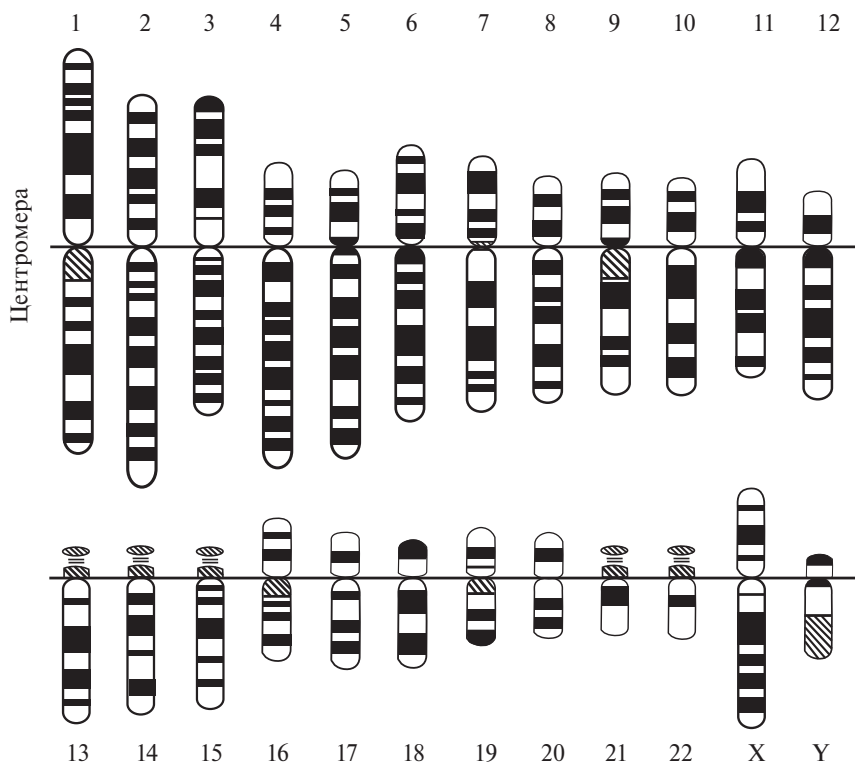


Рис. 1.4. Схематическое изображение хромосом человека при дифференциальной окраске (эухроматические районы представлены белым цветом; гетерохроматические – черным; заштрихованы места вторичных перетяжек, или ядерскообразующие районы)

хромосом строго специфичен. Размеры и количество сегментов в хромосомах неодинаковы. По данным Парижской номенклатуры, количество окрашенных и неокрашенных сегментов в хромосомном наборе при средней степени конденсации составляют 400. В хромосомах на стадии профазы их число больше (может достигать 1000 и более). Для примера представим структуру 1-й и 2-й хромосом в зависимости от степени спирализации (рис. 1.5). Использование методов дифференциального окрашивания хромосом позволило «узнавать» каждую хромосому и широко использовать этот прием в клинической цитогенетике.

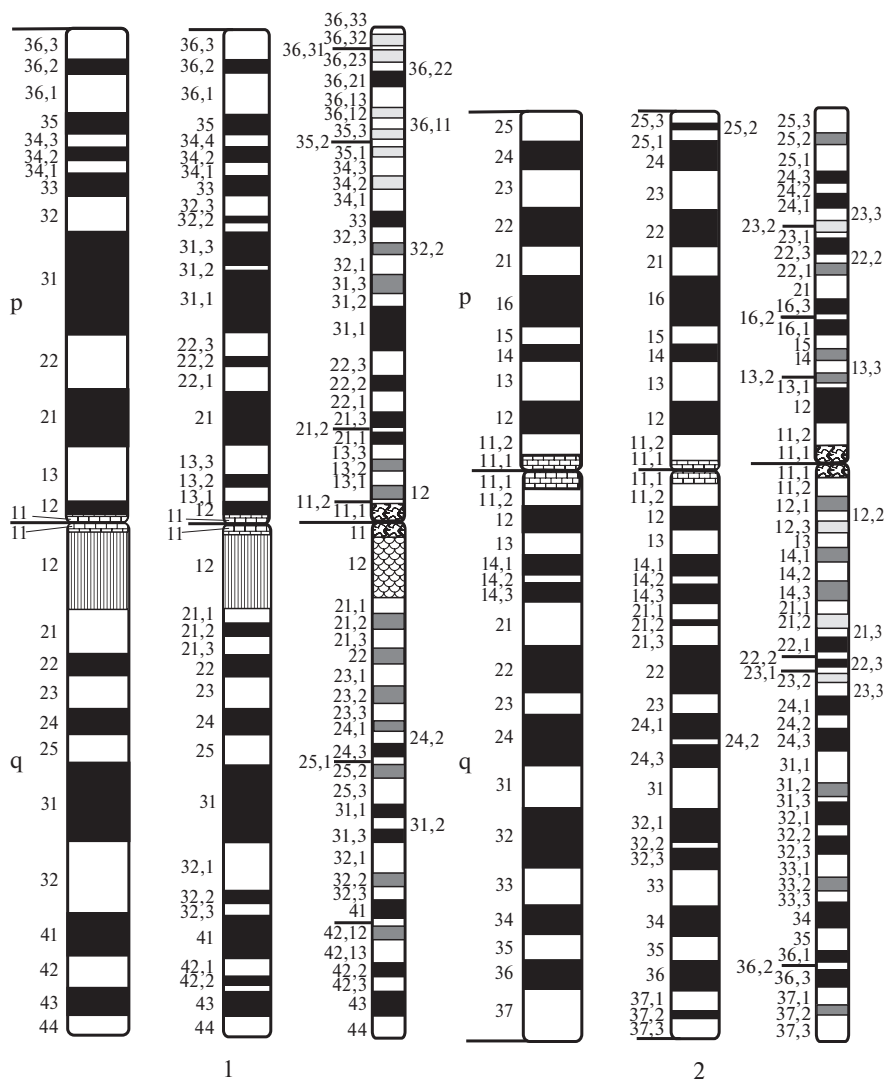


Рис. 1.5. Структура 1-й и 2-й хромосом при дифференциальной окраске по Гимза с тремя уровнями разрешения (слева – примерно 400 полос; в центре – 550 полос; справа – 850 полос); p,q – соответственно короткое и длинное плечи хромосомы

Точное постоянство числа хромосом, их индивидуальность и сложность строения свидетельствуют о важности выполняемой ими функции. Хромосомы выполняют функцию основного генетического аппарата клетки. В них в линейном порядке расположены гены, каждый из которых занимает строго определенное место (локус) в хромосоме. В каждой хромосоме много генов, но для нормального развития организма необходим набор генов полного хромосомного набора.

1.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СВОЙСТВ — ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК

Преемственность наследственных свойств определяется универсальными эволюционно закрепленными процессами деления клеток. *Митоз* обеспечивает преемственность в ряду клеточных поколений, а *мейоз* — в ряду поколений организмов.

В основе митоза и мейоза лежит фундаментальная способность хромосом к автокаталитической редупликации, в результате которой все расположенные по длине хромосомы гены удваиваются со скрупулезной точностью, а затем распределяются по дочерним клеткам.

1.3.1. Митоз

Промежуток жизни клетки от ее образования до деления на две дочерние называют клеточным циклом. У разных организмов и в разных тканях продолжительность клеточных циклов различна.

События, которые разворачиваются в течение жизненного цикла клетки, протекают с удивительной точностью. Митоз является универсальным способом деления клетки, обеспечивающим передачу наследственной информации (рис. 1.6).

Период между делениями клетки называется *интерфазой*. Хромосомы в стадии интерфазы находятся в ядре в деспирализованном состоянии. Они практически невидимы в световом микроскопе до начала митоза. Интерфаза и митоз составляют клеточный цикл. Клеточный цикл состоит из четырех периодов: пресинтетический — G_1 ; период синтеза ДНК — S; постсинтетический — G_2 ; митоз — M. Следует отметить, что непосредственно митоз в соматических клетках продолжается около одного часа. Длительность интерфазного периода колеблется очень сильно (от нескольких часов до десятков

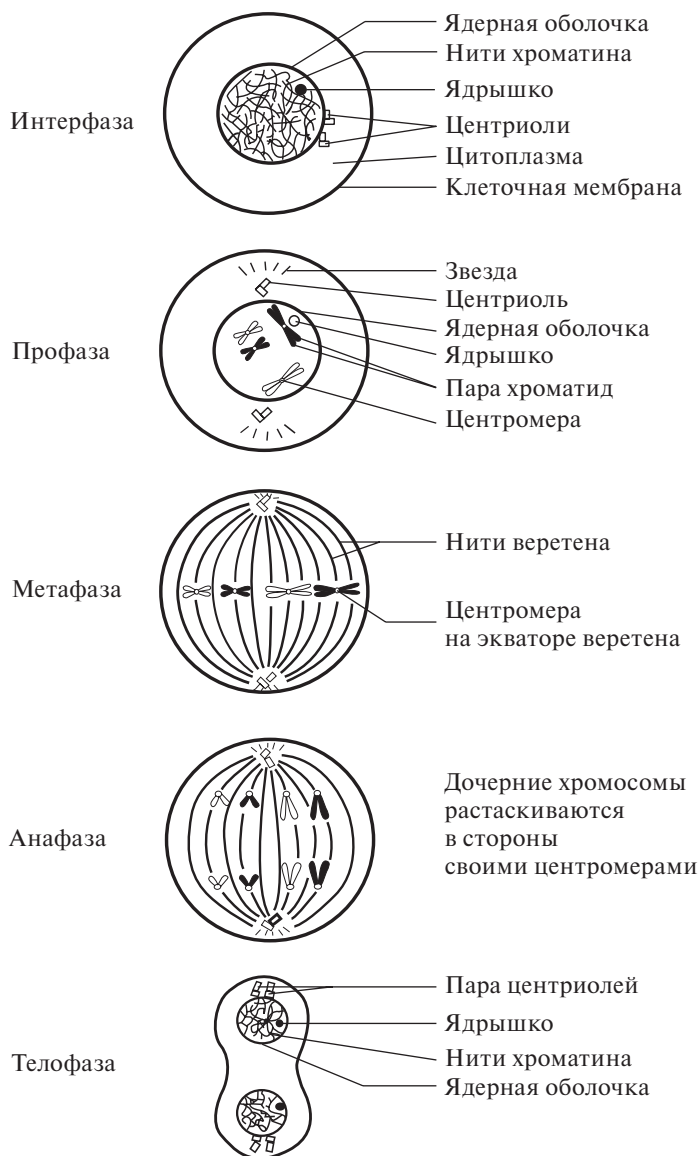


Рис. 1.6. Схемы интерфазы и последовательных стадий митоза

лет) в зависимости от ткани. Некоторые клетки пребывают в длительном интерфазном состоянии (лимфоциты). В таких случаях считается, что клетки находятся в фазе G_0 , из которой они вступают в фазу G_1 после активирующего стимула для лимфоцитов.

Пресинтетический период G_1 наступает сразу после деления клетки. В это время в клетке интенсивно накапливаются различные вещества (ферменты, аминокислоты, нуклеотиды и т.д.). Этот период клетки самый длительный. Далее наступает фаза синтеза ДНК (S). В клетке удваивается количество ДНК и происходит синтез РНК и белков. Затем следует фаза постсинтетическая G_2 , которая характеризуется продолжением синтеза РНК и других соединений; количество ДНК не меняется, и идет процесс накопления клеткой энергии для последующего деления. Готовая к делению клетка вступает в митоз. Митоз подразделяется на 4 стадии: профазу, метафазу, анафазу и телофазу.

В *профазе* происходят сложные явления в цитоплазме и ядре. Хромосомы спирализуются и становятся видимыми структурами в виде двух хроматид, соединенных центромерами. Хроматиды образовались в процессе редупликации хромосом. *Редупликация* происходит так, что в каждой хроматиде имеется одна «старая», и одна вновь синтезированная нить молекулы ДНК. В цитоплазме формируется специальный аппарат деления — ахроматиновое веретено, состоящее из белков, которые накопились в период интерфазы. Постепенно хромосомы укорачиваются и утолщаются путем спирализации. В конце профазы исчезает ядрышко, ядерная мембрана растворяется, и хромосомы оказываются в цитоплазме. Хромосомы движутся по направлению к экватору. Прометафаза завершается, как только центромеры всех хромосом оказываются в экваториальной плоскости.

В *метафазе* хромосомы располагаются строго в зоне экватора делящейся клетки, образуя так называемую метафазную пластинку. На стадии метафазы хромосомы имеют самую малую длину, поскольку в это время они сильно спирализованы и конденсированы. Толщина же хромосом достигает максимума. В этой стадии, если разрушить пластинку с помощью гипотонии, можно подсчитать число хромосом в клетке, описать их строение, определить размеры. У диплоидных организмов каждая хромосома представлена двумя гомологами, одна из которых унаследована от матери, другая — от отца.

Анафаза начинается с деления центромер, которые до этого времени удерживали обе хроматиды каждой хромосомы. Нити веретена

оттягивают дочерние центромеры к противоположным полюсам. Центромеры тянут за собой отделившиеся друг от друга хроматиды, которые теперь называются хромосомами.

Наконец, хромосомы дочерних клеток собираются к полюсам, и наступает заключительная стадия митоза — *телофаза*. В это время на каждом из полюсов из скопившихся здесь хромосом образуются ядра дочерних клеток. Появляются ядрышки. В телофазе происходит и деление цитоплазмы, причем образуются две дочерние клетки, обладающие полным объемом наследственной информации каждая. Органоиды цитоплазмы редулицируются и примерно равномерно распределяются между дочерними клетками.

У животных цитоплазма делится путем перетяжки, у растений, как правило, образуется клеточная стенка. Дочерние клетки могут быть разного размера в зависимости от места образования перетяжки или клеточной стенки, однако генетическая информация, содержащаяся в их ядрах, идентична, поскольку расходящиеся к противоположным полюсам хроматиды являются точными копиями друг друга.

Митоз составляет не более $\frac{1}{7}$ — $\frac{1}{10}$ части клеточного цикла. Продолжительность фаз митоза различна в клетках разных тканей. Как правило, профазы — самая длинная стадия митоза, метофаза — самая короткая.

В результате митоза во всех клетках многоклеточных организмов в ряду поколений поддерживается постоянный набор хромосом, специфический для данного вида. Митотическое деление клеток приводит к увеличению их числа, обеспечивает процессы роста и регенерации.

Следует отметить, что все процессы, происходящие в клетке, в том числе и митоз, находятся под генетическим контролем. Гены контролируют последовательные стадии редупликации ДНК, движение, цитокinesis, спирализацию хромосом и т.д.

1.3.2. Мейоз

Образование половых клеток (гамет) происходит иначе, чем процесс размножения соматических клеток. Если бы образование гамет шло таким же путем, то после оплодотворения (слияния женской и мужской гамет) число хромосом каждый раз удваивалось бы. Однако этого не происходит. Каждому виду свойственно определенное число и свой специфический набор хромосом (кариотип). Поддержание

этого правила возможно только тогда, когда при образовании гамет будет происходить уменьшение числа хромосом вдвое.

Мейоз — именно такая форма клеточного деления, которая сопровождается уменьшением числа хромосом с диплоидного до гаплоидного. При этом в стволовой зародышевой клетке происходит однократное удвоение числа хромосом, за которым следуют два деления. Из одной диплоидной клетки образуются четыре гаплоидных (рис. 1.7).

Мейоз протекает в виде двух делений. Первое клеточное деление мейоза обозначается мейоз I, второе — мейоз II. В каждом делении

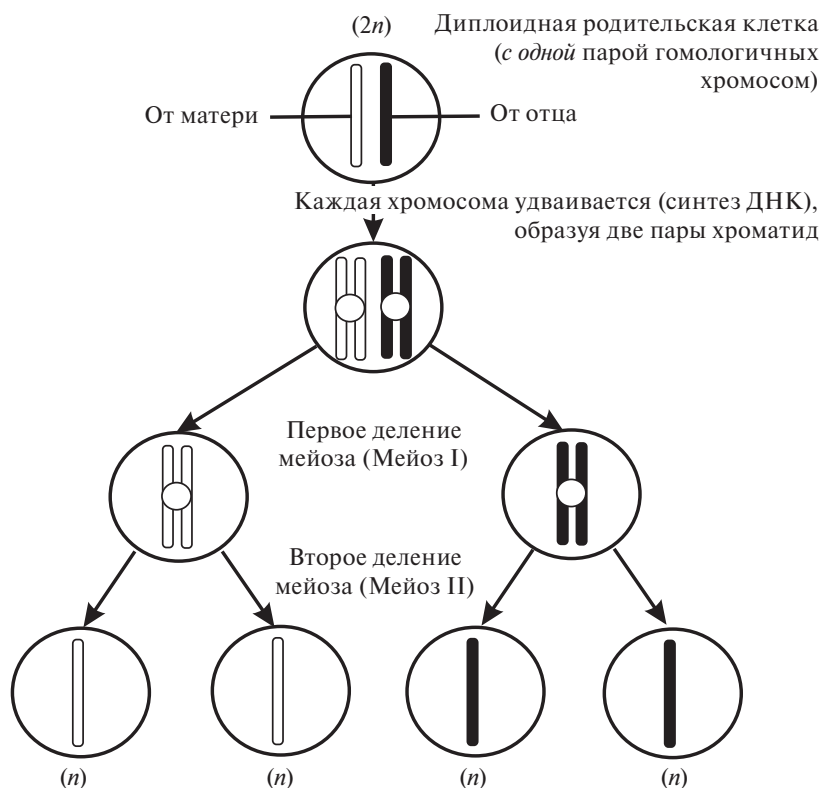


Рис. 1.7. Схема основных этапов мейоза (дупликация одной хромосомы и два последующие ядерные и клеточные деления)

мейоза по аналогии с митозом различают профазу, метафазу, анафазу и телофазу. Наиболее сложная стадия мейоза — профазы I. Она состоит из ряда стадий — лептотены, зиготены, пахитены, диплотены и диакинеза. Начавшийся в интерфазе синтез ДНК продолжается в профазе I, чего не обнаруживается в митозе.

Самая ранняя стадия профазы I — *лептотена* — не отличается от профазы митоза. На этой стадии появляются тонкие перекрученные нити хромосом. Нити хромосом в этот период в основном одиночные, но иногда на концах раздвоенные (сестринские хроматиды).

На стадии *зиготены* происходит конъюгация сначала отдельных участков гомологичных хромосом, а затем по всей длине. Конъюгировавшая пара хромосом называется бивалентом. В нем четыре хроматиды, но они еще не различимы микроскопически.

Стадия *пахитены* характеризуется гаплоидным числом бивалентов. Хроматиды каждой хромосомы — сестринские — уже хорошо видны. На стадии пахитены можно видеть ядрышки, прикрепленные к определенным участкам хромосом в области вторичных перетяжек.

В *диплотене* четко выявляются структуры бивалентов и их составляющие четыре хроматиды. Поэтому бивалент в это время называют тетрадой. Редуцированные гомологи отталкиваются друг от друга. Несестринские хроматиды могут быть соединены (переплетены) между собой в некоторых точках, образуя фигуру в виде греческой буквы χ . Поэтому места перекреста называли хиазмами. Хиазмы свидетельствуют об обмене в биваленте участками гомологичных хромосом (кроссинговер).

Далее хромосомы, образующие биваленты, начинают сокращаться путем спирализации — стадия *диакинеза* (движения). В диакинезе усиливается спирализация хромосом, уменьшается число хиазм за счет их передвижения к концам хромосом. Биваленты перемещаются в экваториальную плоскость. Исчезают оболочка ядра и ядрышки. Окончательное формирование веретена деления завершают профазы I.

В метафазе I биваленты выстраиваются в экваториальной плоскости клетки, образуя метафазную пластинку. Хромосомы при этом сильно спирализованы — утолщены и укорочены. Число бивалентов вдвое меньше, чем число хромосом в соматической клетке организма, то есть равно гаплоидному числу.

В анафазе I гомологичные хромосомы расходятся к противоположным полюсам. Принципиальное отличие анафазы мейоза от

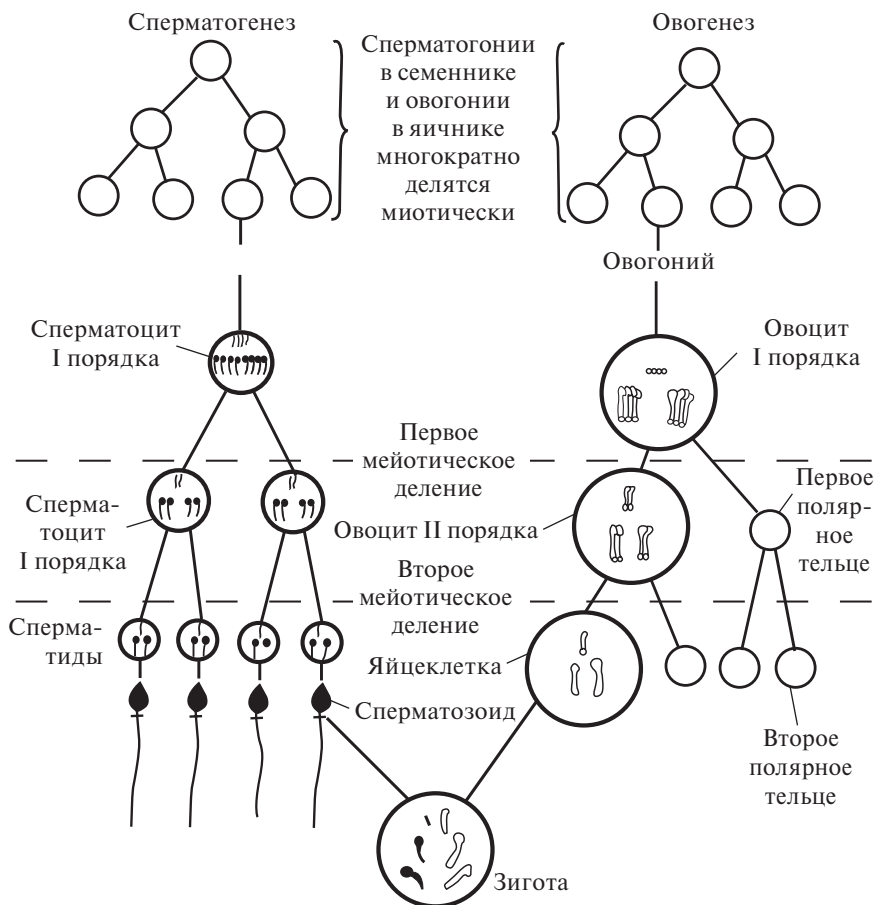
анафазы митоза заключается в том, что в редуцированный гаплоидный набор попадает по одной гомологичной хромосоме из каждого бивалента.

Телофаза I очень короткая. Она характеризуется формированием новых ядер и ядерной мембраны. Так заканчивается первое мейотическое деление — *редукционное*. Далее наступает стадия интеркинеза; она непродолжительна, и в ней не происходит синтеза ДНК и удвоения хромосом.

За интеркинезом наступает второе мейотическое деление — *эквационное*. Эквационное деление состоит из таких же фаз, как и митоз. В *профазе II* хромосомы спирализуются, исчезает ядерная оболочка и ядрышко; формируется веретено деления. В *метафазе II* хромосомы располагаются в экваториальной плоскости. На этой стадии мейоза хромосомы морфологически отличаются от митотических более четкой двойной структурой и спирализацией. Нити веретена прикреплены к центромере. В *анафазе II* после продольного деления центромеры одна хроматида идет к одному полюсу, а вторая — к другому. В *телофазе II* образуются четыре гаплоидных ядра. В клетке происходит цитокинез, в результате которого образуются четыре клетки.

Зародышевая ткань у высших животных и человека представлена по-разному в различных половых группах: семенниками — у мужского пола и яичниками — у женского. В семенниках исходные клетки, диплоидные сперматогонии, превращаются в сперматоциты I-го порядка, в которых происходит первое мейотическое деление (рис. 1.8). В результате этого деления образуются два гаплоидных сперматоцита I порядка. Они делятся эквационным делением и дают четыре сперматиды, которые уже без каких-либо делений преобразуются в зрелые сперматозоиды. Весь цикл от деления сперматогония до зрелого сперматозоида у человека составляет 2–3 месяца, т.е. за это время происходит как бы обновление сперматогонияльного эпителия.

В яичниках исходными клетками являются оогонии, которые дают начало овоцитам I порядка. В таком ооците происходит первое мейотическое деление, но при этом цитоплазма распределяется между дочерними клетками неравномерно (рис. 1.8). В результате образуется крупный овоцит II порядка и маленькое, бедное цитоплазмой первое полярное тельце, которое также может делиться на два. Далее овоцит II порядка делится эквационным делением, что опять приводит к неравномерному распределению цитоплазмы. В итоге образуется, с одной стороны — гаплоидная яйцеклетка, и, с другой —



ные клетки. Только у мужского организма это четыре способных функционировать сперматозоида, а у женского организма — одна способная функционировать яйцеклетка и три полярных тельца, не принимающих участие в оплодотворении и погибающих.

Контрольные вопросы и задания

1. Назовите органеллы клетки.
2. Дайте характеристику основным органоидам клетки.
3. Дайте определение митоза.
4. Назовите фазы митоза.
5. В чем состоит генетическое значение митоза?
6. Дайте определение мейоза. Назовите основные стадии мейоза.
7. В чем заключается биологический смысл мейоза?
8. Какова функция хромосом?
9. Опишите морфологическое строение хромосом и назовите их типы.
10. Охарактеризуйте молекулярную структуру хромосом.
11. Какие классификации хромосом существуют?
12. Дайте определение кариотипа.