СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 5
Список сокращений и условных обозначений 6
Введение 7

ЧАСТЬ 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ 17

Тема 1. Носители наследственной информации. Основные генетические процессы в клетках 19

Тема 2. Закономерности наследования. Взаимодействие генов 30

Тема 3. Наследственность и изменчивость 39

Тема 4. Мутации и мутагенные факторы 47

Тема 5. Наследственность и среда 55

ЧАСТЬ 2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА 63

Тема 1. Принципы классификации наследственных болезней 65

Тема 2. Хромосомные болезни 69

Тема 3. Генные болезни 77

Тема 4. Мультифакториальные болезни 91

Тема 5. Другие формы генетической патологии 97

Тема 6. Понятие о тератологии. Врожденные пороки и малые аномалии развития 112

Тема 7. Наследственные заболевания отдельных органов и систем 120

ЧАСТЬ 3. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ 131

Тема 1. Основные методы изучения наследственности человека. Клинико-генеалогический метод 133

Приложение для самостоятельного изучения. 150
Лабораторные методы диагностики наследственных болезней 150
Диагностика наследственных болезней обмена веществ. 177

Глоссарий. 180
Литература 189

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебный курс «Генетика человека с основами медицинской генетики» разработан в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта к содержанию и уровню подготовки выпускника по специальностям «Лечебное дело», «Сестринское дело», «Акушерское дело».

Предусмотренные данным стандартом вопросы в учебнике распределены по разделам следующим образом: во введении отражены краткая историческая справка о развитии генетики как науки и проблемы, стоящие перед медицинской генетикой, затем рассмотрены общие вопросы основных генетических процессов в клетке, закономерности наследования признаков. Большая часть материала посвящена наследственным болезням человека, принципам их классификации, а также вопросам диагностики и профилактики наследственных болезней. В приложении приведено подробное описание современных лабораторных методов; особое внимание уделено современным молекулярным методам диагностики. Авторам представляется наиболее важным формирование у студентов биологического мышления, понимания неоднозначности происходящих процессов. Обсуждены также вопросы евгеники, программа «Геном человека», перспективы медицинской генетики.

Каждую тему завершают контрольные вопросы, которые помогают усвоению и закреплению пройденного материала. Учебник дополнен таблицами и рисунками, большая часть фотографий, приведенных во второй части, публикуется впервые. В конце имеется словарь основных биологических и генетических терминов.

Учебник предназначен для студентов средних специальных медицинских училищ и колледжей.

Авторы надеются, что учебник поможет в значительной мере восполнить пробел в знаниях студентов о современной генетике человека.

ВВЕДЕНИЕ

ИСТОРИЯ, ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Считается, что основы генетики были заложены в 1865 г., когда австрийский монах Грегор Мендель опубликовал результаты своих знаменитых опытов. В то время они были практически не замечены современниками, увлеченными идеями Дарвина, и забыты более чем на 30 лет. И только в начале XX в. почти одновременно несколько исследователей (Де Фриз в Голландии, Корренс в Германии, Чермак в Англии) обнаружили его работы, перепроверили на собственном материале, и с того времени появился термин «менделизм», используемый для законов наследственности.

На самом деле история генетики насчитывает столько же лет, сколько и история человечества. Явление наследственности всегда занимало прочное место в нашем сознании. «Яблоко от яблони недалеко падает», «На рябинке не растут апельсинки» — известные всем поговорки. Наследование тех или иных признаков занимало людей еще с ранних времен, когда выводили породы домашних животных, проводили селекцию растений, — люди старались закрепить в потомстве лучшие качества.

Не подозревая о существовании законов наследственности, будущие супруги (или их родители) старались ответственно подходить к выбору спутника жизни. Если в роду повторялись одни и те же заболевания — опасались, что их проявления можно ожидать и у потомства. Отсюда и настороженное отношение к людям «без роду без племени». Не одобрялись браки между близкими родственниками: невесту, как правило, старались сватать в далеких селениях; в русском языке слово «невеста» происходит от «невесть откуда».

Еще Гиппократ полагал, что каждая часть тела производит семя. Из здорового семени образуются здоровые органы. Позже эти предположения были сформулированы в теорию пангенезиса. Аналогичных взглядов придерживался Ч. Дарвин. Он считал, что каждая ткань или орган родительского организма выделяет специальные факторы.

Эти факторы (пангены) включаются в яйцеклетку или сперматозоид и обеспечивают передачу потомкам того органа, от которого они произошли.

Позже Август Вейсман сформулировал теорию непрерывности зародышевой плазмы. Согласно этой теории уже при первых делениях оплодотворенной яйцеклетки будущие зародышевые клетки обособляются от соматических. Зародышевые клетки нового организма происходят из зародышевых клеток родителей. Из этой теории становится понятно, почему приобретенные признаки не наследуются: для того чтобы изменения передавались потомству, они должны быть закреплены в зародышевых клетках.

К сожалению, наследуются не только цвет глаз или группа крови, но и заболевания, что обусловило развитие медицинской генетики. Это наука, которая изучает генетические причины и механизмы развития наследственной патологии человека и роль генетических факторов в развитии негенетической патологии, разрабатывает способы их профилактики и лечения. Медицинская генетика, клиническая генетика — очень близкие понятия, практически синонимы. Вместе с тем имеются некоторые различия в подходах. Так, клиническая генетика использует синдромологический подход и не использует популяционный метод, а медицинская генетика — наоборот.

Для конца XIX — начала XX в. характерен огромный интерес к генетике со стороны общества. В особый раздел выделяют евгенику (от греч. ev — хороший, genos — род) — науку о совершенствовании человека. Евгеника зародилась как социальное течение, а ее родоначальником считают британского ученого Фрэнсиса Гальтона. Проанализировав родословные выдающихся деятелей культуры, науки, искусства, Гальтон пришел к выводу о том, что способности человека наследуются и проявляются при определенных условиях жизни. Британия была крупнейшей колониальной державой, и общение с выходцами из так называемых третьих стран было весьма активным, поэтому идея защиты генофонда элиты (в первую очередь от смешанных браков) представлялась весьма актуальной.

Идеи евгеники стали популярны во многих государствах. В 1912 г. состоялся первый Международный евгенический конгресс, в 1920 г. — второй конгресс. Умеренные сторонники евгеники рассматривали вопросы улучшения здоровья, однако радикальные евгенисты призывали к изменению генофонда. С точки зрения позитивной евгеники, следовало поощрять браки между представителями элиты. Негативная же евгеника привела к тому, что в некоторых американских штатах, скандинавских странах были

приняты законы о принудительной стерилизации, причем не только больных, но и преступников.

В нашей стране в 1920-е гг. идеи евгеники были очень популярны. Существовало евгеническое общество, которым руководил Н.К. Кольцов, а курировал работу нарком просвещения А.В. Луначарский. Для улучшения породы людей всерьез рассматривали возможность снабжения желающих спермой вождей революции (по слухам, существует тайный банк спермы нобелевских лауреатов). Евгеника была довольно скоро скомпрометирована. Немалую роль в этом сыграла фашистская Германия. В фильме «Обыкновенный фашизм» М. Ромма показан эпизод, в котором немецкие солдаты, отправляясь в отпуск, получали люльку: они должны были зачать «детей фюрера». С другой стороны, в концлагерях в газовых печах погибали миллионы «неполноценных».

1920–1930-е гг. отмечены значительными успехами в развитии генетики. Была сформулирована хромосомная теория наследственности, установлены законы популяционной генетики, показано мутагенное действие рентгеновских лучей. В это время в СССР функционировали крупнейшие в мире генетические школы, были открыты кафедры генетики и генетические лаборатории в нескольких институтах. Развитие медицинской генетики в СССР в эти годы связано с именем С.Н. Давиденкова. Его работы, посвященные генетической гетерогенности наследственных болезней и причинам их клинического полиморфизма, остались фундаментальными для всей клинической генетики.

В начале 1930-х гг. в Москве было организован Медико-биологический институт, позднее переименованный в Медико-генетический институт, ставший одним из мировых центров медико-генетических исследований. В нем интенсивно изучались болезни, характеризующиеся наследственным предрасположением, велись исследования по цитогенетике, разрабатывался близнецовый метод. Основной задачей, поставленной перед коллективом института, было изучение взаимодействия наследственности и окружающей среды в развитии болезней.

В эти же годы сформулировано понятие «генетический груз». Оно было введено еще Меллером в 1950 г., изучавшим мутации у дрозофил, возникающие под действием рентгеновских лучей. Это циркулирующие в популяции отрицательные мутации. Генетический груз снижает приспособленность отдельных особей или приводит к их гибели.

В популяции человека высокая частота неблагоприятных аллелей способствует проявлению наследственных заболеваний.

Множество хронических болезней человека есть проявление генетического груза.

А потом для генетики в нашей стране настали черные времена — торжество лысенковщины. Имя Т.Д. Лысенко связано с репрессиями против биологов, гонениями ученых-генетиков, запретом на генетические исследования в период с середины 1930-х до первой половины 1960-х гг. Окончательный удар был нанесен в 1948 г., когда на печально известной сессии ВАСХНИЛ (Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук им. В.И. Ленина) генетика была объявлена лженаукой. Все это происходило на фоне впечатляющих мировых достижений. И только в середине 1960-х гг. началось возрождение генетики, а в 1969 г. в Москве открылся Институт медицинской генетики.

28 февраля 1953 г. Фрэнсис Крик вошел в паб Eagle в Кембридже и объявил о том, за что позднее получил Нобелевскую премию. «Мы раскрыли секрет жизни», — позднее приводил слова Крика его сподвижник Джеймс Уотсон, тоже нобелевский лауреат.

Практические доказательства существования двойных спиралей были получены позже. Исследователи из Королевского колледжа (King College) в Лондоне в течение нескольких лет проводили эксперименты с использованием относительно новой на тот момент техники рентгеновской кристаллографии. Одна из исследователей Розалин Франклин получила знаменитое ныне изображение рентгеновской дифракционной картины кристаллической структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Руководитель Франклин Морис Уилкинс разрешил Уотсону ознакомиться с этим изображением во время визита в Лондон. Уотсон и Крик уже представляли, как должна выглядеть фотография ДНК, если их модель верна. И когда Уотсон увидел полученное Франклин изображение, он понял, что они с Криком не ошиблись.

В апреле 1953 г. Уотсон и Крик опубликовали в журнале Nature небольшую статью. Официально статьи такого формата считают даже не полноценными научными публикациями, а лишь письмами в редакцию. Однако именно с этого письма и началась новая эра в истории генетики. Предложенная форма молекулы ДНК — двойная спираль — стала символом генетики.

Считают, что в науке объем знаний удваивается в среднем каждые 5–10 лет. Для генетики этот процесс занимает 2 года. Идет бурный, лавинообразный процесс накопления информации. Многие открытия сразу же находят применение в практике, в первую очередь — в медицине.

Благодаря генетике, точнее, ее разделу, называемому фармакогенетикой, оказалось возможно оптимальным образом подбирать лекарства и повышать эффективность лечения. Достижения молекулярной генетики существенно расширили диагностические возможности. ДНК-диагностика стала вполне рутинной.

В начале нового тысячелетия журналисты оповестили мир о сенсационном событии: родился первый клонированный ребенок. Серьезные ученые отнеслись к этому заявлению скептически, но о клонировании рассуждали политики, артисты, журналисты, сатирики. Мало кто из неспециалистов понимал, что клонирование бывает разных типов.

Овечка Долли — репродуктивное клонирование. Суть его в том, что из яйцеклетки удаляется ядро, вместо него помещается ядро соматической клетки того организма, который хотят клонировать, после чего плод вынашивается подобно тому, как это происходит при экстракорпоральном («в пробирке») оплодотворении. Однако принципиальная разница между экстракорпоральным оплодотворением и репродуктивным клонированием состоит в том, что в первом случае речь идет о развитии организма из зародышевых клеток родителей, а во втором — из соматической клетки организма-донора; свойства зародышевых и соматических клеток существенно различаются.

Не только технические, но и этические сложности делают перспективность создания клонов сомнительной. Именно репродуктивное клонирование подвергается справедливой критике. Даже когда речь идет о животных, мы знаем лишь об очень немногих успешных случаях; о неудачах, которые случаются гораздо чаще, никто не докладывает. Высокий риск рождения ребенка с патологией делает эксперименты с клонированием недопустимыми. Еще более чудовищной представляется мысль о выращивании человека «на запчасти».

Серьезный удар по репродуктивному клонированию нанесли преждевременное старение овечки Долли и ее смерть. Если возраст при обычном развитии организма исчисляется «с нуля», то какой возраст следует приписывать клонированному организму? Лишь <2% клонированных животных доживают до своего появления на свет и подрастают до юного возраста. Те, что выживают, обладают сниженным иммунитетом, более болезненны и стареют в несколько раз быстрее «оригиналов».

Развитие организма — сложный процесс, и механизмы регуляции, включения генов еще не познаны в полной мере. В большинстве

цивилизованных стран репродуктивное клонирование запрещено законом.

В то же время ряд стран считает допустимым терапевтическое клонирование, то есть использование стволовых клеток в медицинских целях.

Уже сейчас врачи могут сказать об успехах в лечении некоторых наследственных заболеваний с помощью стволовых клеток. Одно из них, системная красная волчанка, характеризуется тем, что клетки иммунной системы разрушают собственные клетки организма. Для его лечения применяли большие дозы иммунодепрессантов. Введение пациентам их собственных стволовых клеток, извлеченных из костного мозга, привело практически к полному их излечению. Описаны случаи, когда добавление стволовых клеток приводило к восстановлению роговицы глаза. При тяжелых сердечных заболеваниях пересадка мультипотентных стволовых клеток может существенно улучшить состояние больных.

Врачи и биологи-экспериментаторы обнаружили удивительную особенность мультипотентных стволовых клеток. Независимо от происхождения, они в определенных условиях могут дать начало практически любым специализированным клеткам. Например, стволовые клетки красного костного мозга могут дать начало клеткам печени. Появилась надежда на развитие регенеративной медицины, позволяющей «выращивать» не только ткани, но и целые органы. Пока не удалось вырастить такие сложные органы, как, например, почка. Однако офтальмологи вполне успешно выращивают роговицу, и это стало заменой сложной операции по пересадке чужой роговицы.

Использование стволовых клеток открывает новые возможности в практической медицине. Однако хотелось бы предостеречь от излишнего оптимизма: от научных экспериментов до широкого внедрения в практику путь неблизкий.

Еще одна проблема — генотерапия наследственных заболеваний — увы, тоже пока далека от своего практического решения. Казалось бы, простая идея: ввести в клетки больного нормальный ген вместо дефектного. Однако как заставить этот ген проникнуть во все клетки, включиться в геном и, самое главное, начать работать? Ведь клетка будет воспринимать введенный в нее генетический материал как чужой.

Теоретически генно-инженерными методами возможно исправлять врожденные генетические дефекты. Но возникают опасения, что достижения генетики будут использованы не только во благо, как это

произошло в свое время с достижениями в области ядерной физики. Если окажется возможным создавать людей с заранее заданными свойствами, то кто будет эти свойства определять?

Тем не менее если еще совсем недавно диагноз наследственного или врожденного заболевания воспринимали как приговор, то развитие и совершенствование методов генотерапии дадут надежду на лечение многих и многих людей.

Особое место занимает программа «Геном человека» — одна из важнейших вех в развитии генетики.

В 1988 г. Джеймс Уотсон, один из «отцов» двойной спирали, высказался о необходимости заняться геномом человека. Одновременно эта идея была выдвинута в нашей стране академиком А.А. Баевым. Ее реализация потребовала совместных усилий ученых многих стран.

Прочитано 3 млрд оснований нуклеиновых кислот. В результате этого картированы все хромосомы человека, стали известны десятки, а может быть, даже и сотни генов, ответственных за развитие наследственных заболеваний.

Появилось новое понятие — геномика. Геномика — недавно возникшее направление науки, объектом изучения которого являются геномы всех организмов, не только человека. Логическим продолжением геномики стало появление протеомики. Термин этот происходит от двух других хорошо известных в биохимии терминов: PROTEins — протеины и genOMe. Таким образом, создана новая концепция в медицине: все болезни человека так или иначе связаны с геномом, только одна группа является следствием дефекта в структуре гена, а другая — нарушением регуляции экспрессии (работы) генов генома человека.

Несмотря на все достижения молекулярной генетики, очень немного известно о том, как работают гены, почему они молчат в одной клетке организма и активны в другой. Существуют мощные регуляторные системы, которые контролируют работу генов. Эпигенетика может быть определена как изучение механизмов контроля активности генов во времени и пространстве в процессе развития сложных организмов. По образному выражению, «генетика предполагает, а эпигенетика располагает».

Программа «Геном человека» решила задачу прочтения последовательности нуклеотидов в геноме, но при этом поставила много новых вопросов. Казалось бы, текст книги известен, чего же еще? Но оказалось, что для понимания его смысла этого недостаточно. Структура расшифрована, но не познана. И теперь предстоит пройти путь от знания к пониманию.

Задачи первого этапа программы успешно выполнены. Возможности дальнейшего ее развития связаны с переходом от структурной геномики к геномике функциональной, изучающей, как это видно уже из названия, функцию генов.

Что можно ждать от геномных исследований в ближайшие 40 лет? Вот как сформулировал прогноз Ф. Коллинз, руководитель программы «Геном человека» (США).

2010 г. Генетическое тестирование, профилактические меры, снижающие риск заболеваний, и генная терапия до 25 наследственных заболеваний.

Принятие законов для предотвращения генетической дискриминации и соблюдения конфиденциальности.

2020 г. На рынке появятся лекарства от диабета, гипертонии и других заболеваний, разработанные на основе геномной информации.

Терапия рака, прицельно направленная на свойства раковых клеток.

Фармакогеномика становится общепринятым подходом для создания многих лекарств. Изменение способа диагностики психических заболеваний, появление новых способов их лечения, изменение отношения общества к таким заболеваниям.

2030 г. Определение последовательности нуклеотидов всего генома отдельного индивида.

Каталогизирование генов, участвующих в процессе старения. Проведение клинических испытаний по увеличению максимальной продолжительности жизни человека.

Лабораторные эксперименты на человеческих клетках заменяются экспериментами на компьютерных моделях.

Активизируются массовые движения противников передовых технологий в США и других странах.

2040 г. Все общепринятые меры здравоохранения основаны на геномике.

Определяется предрасположенность к большинству заболеваний (при/до рождения).

Доступна эффективная профилактическая медицина с учетом особенностей индивида. Болезни детектируются на ранних стадиях путем молекулярного мониторинга.

Для большинства заболеваний доступна генная терапия. Медицина становится областью приложения знаний о геноме — уже в наши дни появилось понятие геномной медицины, которую справедливо называют медициной XXI в. Можно надеяться, что медицина текущего века будет основана на знании индивидуальных особенностей

генома каждого человека. Генетические исследования являются основой индивидуализации лечения, позволяющей в полной мере реализовать принцип «лечить не болезнь, но больного». Возможно, лет через 40–50 ни один врач без генетического кода не захочет «лечить вслепую» — подобно тому, как сегодня хирургия не может обойтись без рентгеновского снимка.

Технически уже в настоящее время представляется возможным расшифровать геном каждого отдельного человека (вопрос времени и цены). Хотя определить все гены предрасположенности для каждого человека пока невозможно, в настоящее время технически доступен индивидуальный анализ по нескольким десяткам генов. Иными словами, желающие знать свои генетические характеристики могут получить генетический паспорт. В нем должна быть информация о наличии мутаций в генах, определяющих наследственные заболевания, и о генах предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям. Работы по генетической паспортизации начались.

Помимо научных проблем, существуют еще и этические. Предположим, что у претендента на работу, связанную с воздействием вредных факторов, обнаруживают гены, определяющие его более высокую чувствительность к этим воздействиям. Казалось бы, разумно отказать такому человеку в приеме и тем самым уберечь его от повышенного риска. Но если это единственное предприятие в городе?

Информация о геноме могла бы дать основание страховым компаниям повысить в случае носительства генов предрасположенности сумму страховки. Человечество столкнулось бы с новой формой дискриминации. И действительно, появились сообщения о том, что некоторые страховые компании выделяют средства на проведение ДНК-тестов в отношении ряда заболеваний, и, если будущие родители, носители нежелательного гена, не соглашаются на прерывание беременности и у них рождается больной ребенок, им могут отказать в социальной поддержке.

Развитие науки, несмотря на все сложности, остановить невозможно. Чему будут служить ее достижения — зависит от нас.

Контрольные вопросы

1. Что является предметом изучения медицинской генетики?
2. Укажите основные вехи в развитии генетики.
3. Раскройте понятия:
   а) евгеника;
   б) геномика;
   в) эпигенетика.
4. Какую задачу решила программа «Геном человека»?
5. В каком направлении развивается «медицина будущего»?

ТЕМА 4

МУТАЦИИ И МУТАГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Любой процесс, к сожалению, не обходится без сбоев. В генетике такие сбои приводят к мутациям. Мутация — внезапное изменение генетической информации. Мутации могут происходить в соматических и половых клетках. Если мутации происходят в половых клетках, они могут передаваться по наследству и быть причиной наследственных заболеваний (генеративные мутации). Мутации соматических клеток (соматические мутации) могут передаваться дочерним соматическим клеткам. Процесс возникновения мутаций называют мутагенезом.

В зависимости от уровня проявления мутации делят на генные, хромосомные и геномные (числовые).

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

Генные мутации обусловлены изменениями на молекулярном уровне и затрагивают структуру ДНК отдельных генов. Чаще всего возникают мутации, связанные со сдвигом рамки считывания (80% общего числа генных мутаций). Они возникают вследствие выпадения или вставки в каком-либо участке нуклеотидной последовательности.

Для иллюстрации мы используем текст из трехбуквенных слов:

- *вот лес бук вяз дуб ивы тут был пал дым шел три дня.*

Если, например, произойдет вставка лишнего нуклеотида (буквы) между четвертым и пятым кодоном (словом):

- *вот лес бук вяз а дуб ивы тут был пал дым шел три дня,*

последующий текст превратится в бессмыслицу:

- *вот лес бук вяз аду бив ыту тбы лпа лды мше лтр идня.*

И, наоборот, выпадение буквы в пятом слове (делеция нуклеотида в пятом кодоне) также приведет к потере смысла текста:

- *вот лес бук вяз дби выт утб ылп алд ымш елт ридня.*

Иными словами, все триплеты начиная с пятого будут заменены, и ген утратит нормальную функцию.

Другая группа генных мутаций связана с заменой оснований:

- *вот лес бук воз дуб ивы тот бал пел дом пел три дня;*
- *вот лес бук вям дуб ивы тут был пал рым шел три дня.*

Текст может изменить смысл, может стать бессмысленным. Из-за вырожденного характера триплетного кода в ряде случаев замена оснований может не отразиться на структуре белка. В самом деле, если в кодоне ГЦУ нуклеотид У, стоящий на третьем месте, заменить на Ц, в итоге все равно будет закодирована аминокислота аланин. Однако чаще всего замена оснований окажется значимой. В том же кодоне ГЦУ замена стоящего на втором месте нуклеотида Ц на У приведет к тому, что на заданное место вместо аланина встроится валин. Такие мутации называют миссенс-мутации. Существует еще одна разновидность — нонсенс-мутации, когда образуется стоп-кодон, дающий команду на прекращение считывания информации и синтеза белка.

Именно генные мутации (если они возникают в половых клетках родителей) являются причиной большинства наследственных заболеваний.

Следующий тип мутаций — перестройки хромосом (хромосомные аберрации). Они отличаются большим разнообразием. Хромосомные перестройки можно наблюдать в световой микроскоп в метафазе митоза, когда компактизация хроматина достигает 104.

В зависимости от стадии клеточного цикла, в течение которой они образовались, аберрации хромосом делят на хромосомные (рис. 1.26) и хроматидные (рис. 1.27).

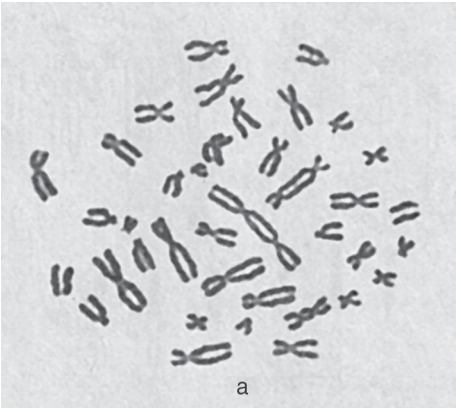

Рис. 1.26. Микрофотографии метафазных пластинок с различными типами хромосомных аберраций: дицентрики и парные фрагменты

Рис. 1.27. Микрофотографии фрагментов метафазных пластинок с различными типами хроматидных аберраций: внутриплечевые (а) и межплечевые (б) внутрихромосомные обмены; симметричный (в) и асимметричный (г) межхромосомные хроматидо-хроматидные обмены

В стадии G_2 хромосома состоит из двух нитей — хроматид. Если в одной из хроматид произойдет разрыв, оторвавшийся фрагмент вследствие притяжения между сестринскими хроматидами на метафазной пластинке будет лежать рядом с основной частью хромосомы. Эти аберрации так и называют — хроматидные разрывы. Могут быть затронуты 2 участка одной и той же или разных хроматид. Концы фрагментов могут воссоединиться и образовать разнообразные структуры.

Хромосомные аберрации — нарушение структуры хромосом, внутрихромосомные и межхромосомные перестройки. Сюда относятся делеции (утраты участка хромосомы), дупликации (удвоения участка хромосомы), инверсии (повороты участка хромосомы на 180°), транслокации (переносы участка одной хромосомы в другую).

Из-за нарушения процесса деления образуются клетки с геномными мутациями. Изменение числа хромосом может быть обусловлено анеуплоидией (одной или несколькими избыточными или недостающими хромосомами) либо полиплоидией.

В норме соматические клетки имеют диплоидный набор хромосом (46 для человека, 8 для дрозофилы, 64 для лошади и др.). Полиплои-

дия может возникнуть, если удвоение генетического материала произошло, но клетка по каким-то причинам не поделилась на 2 дочерние. В результате клетка будет содержать избыточное количество ДНК, кратное гаплоидному. Интересно, что полиплоидные растения чаще бывают более устойчивыми и мощными, чем их родительские формы (рис. 1.28, см. цв. вклейку). У человека же полиплоидия приводит к развитию тяжелых пороков, не совместимых с жизнью.

Соматические мутации могут приводить к нарушению функции или гибели клеток. Если в результате нарушений клетка гибнет, это, как правило, не отражается на дальнейшей судьбе ткани, организма и т.д. Разумеется, если произойдет массовая гибель клеток (например, клеток красного костного мозга или кишечного эпителия после облучения в дозах в несколько зиверт), разовьется тяжелое поражение.

Но значительно опаснее, если в результате соматической мутации произойдет злокачественное перерождение клетки. В настоящее время доказанной считается моноклональная природа опухолей, то есть опухоль развивается из одной-единственной трансформированной клетки. Следует отметить, что индуцированные опухоли ничем не отличаются от спонтанных, и нельзя точно утверждать, что заболевание у данного человека вызвано действием вредных факторов. Такое действие выявляется не на индивидуальном уровне, а при сравнении групп, в эпидемиологических исследованиях. Это относится и к врожденной патологии.

При некоторых формах рака выявлены хромосомные аномалии в ткани опухоли, что и используется при цитогенетической диагностике данных форм рака.

Причиной генетической патологии могут быть все типы мутаций. Мутации в отдельных генах приводят к нарушению синтеза белковых продуктов. Хромосомные аномалии ассоциированы с дисбалансом генов и приводят к нарушению онтогенеза. Генные болезни встречают с частотой примерно 30 на 1000 новорожденных. Частота хромосомных болезней в популяции — до 10 (7–8) на 1000 новорожденных. На долю хромосомных аномалий приходится до 50% спонтанных абортов в I триместре беременности. Мутации могут быть спонтанными и индуцированными. Спонтанные мутации возникают случайно, чаще всего они являются следствием нарушения нормальных генетических процессов в клетках, таких как репликация, репарация и др.

Причиной индуцированных мутаций могут быть различные мутагенные факторы — физические воздействия (ионизирующая радиация и др.), но в первую очередь — химические вещества, а также биологические факторы.

Сделав молекулу ДНК двунитевой с жестко заданным принципом комплементарности, природа позаботилась о поддержании сохранности генетического материала и обеспечила возможность репарации. То есть наша инструкция «Как построить белок» написана в двух экземплярах. Действительно, если произойдет нарушение, поврежденный участок узнают ферменты, ответственные за поддержание структуры ДНК, он будет вырезан, и на другой нити будет синтезирована новая, «правильная» последовательность ДНК (рис. 1.29). Нельзя исключить и вероятность ошибки, когда будет вырезан «правильный» участок. Сложнее обстоит ситуация с репарацией двунитевых разрывов. Именно поэтому, например, виды радиации с высокой плотностью ионизации, вызывающие преимущественно двунитевые разрывы, обладают в несколько раз большей повреждающей способностью, чем рентгеновское излучение.

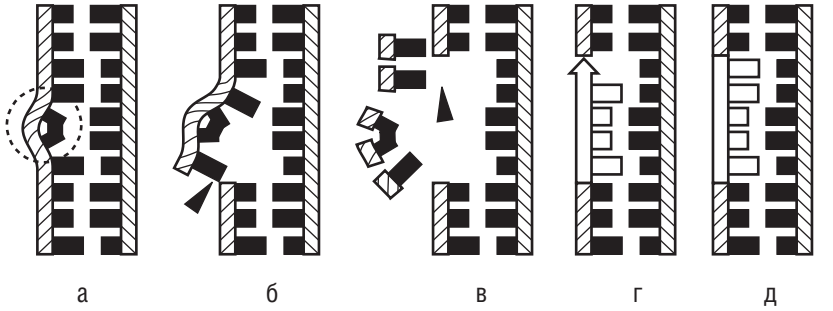

Рис. 1.29. Схема репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты: а — поврежденная молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты; б — эндонуклеаза разрывает поврежденную нить дезоксирибонуклеиновой кислоты; в — эндонуклеаза «вырезает» поврежденный участок; г — полимераза дезоксирибонуклеиновой кислоты по принципу комплементарности синтезирует новый фрагмент дезоксирибонуклеиновой кислоты на месте разрушенного; д — лигаза «сшивает» концы вновь синтезированного участка с основной нитью дезоксирибонуклеиновой кислоты

Радиационный мутагенез является наиболее изученным. В 1927 г. Г. Меллер обнаружил мутации у потомков облученных дрозофил. На самом деле за 2 года до этого наши ученые Г.А. Надсон и Г.С. Филиппов обнаружили наследственную передачу вновь приобретенных признаков после облучения дрожжей, но это открытие не получило должной оценки, как это не раз случалось. Лишь после опытов Г. Меллера мутагенное действие ионизирующих излучений становится предметом исследований в области радиационной генетики во всем мире.

К учету генетических последствий облучения обратились в 1950-х гг., когда после бомбардировок Хиросимы и Нагасаки облучению подверглось большое количество людей, и стало понятно, что нормирование должно касаться не только профессионалов, работающих с источниками излучений, но и населения. Для этого начиная с 1950-х гг. в США с привлечением лабораторий-соисполнителей был выполнен многолетний дорогостоящий проект под названием «Грандиозная мышь». Первоначально планировали использовать 1 млн животных, но впоследствии оказалось использовано 7 млн. Эти эксперименты оказались очень важны для определения генетических последствий облучения — все-таки у человека больше общего с мышью, чем с дрозофилой.

В природе известны десятки миллионов, а в промышленности — около 60 тыс. химических соединений. На основании данных только об их структуре нельзя сказать, какие из них являются мутагенами. При химическом мутагенезе мутагенами могут быть не сами вещества, а продукты их метаболизма. В отличие от достаточно хорошо изученных в количественном отношении зависимостей радиационных эффектов от дозы облучения, данные по химическому мутагенезу не столь систематичны.

Из биологических факторов можно назвать вирусы и бактерии, некоторые вакцины, стероидные гормоны. В связи с развитием методов молекулярной биологии обратили внимание на потенциальную опасность фрагментов ДНК.

С 60-х гг. прошлого века исследователями в Ленинградском университете проводились эксперименты, доказавшие роль нервной системы в контроле частоты хромосомных аберраций в соматических клетках (роговице глаза) у мышей. В дальнейшем был обнаружен мутагенный эффект феромонального стресса у мышей: оказалось, что запах взрослого самца при однократном воздействии повышает частоту цитологических нарушений в сперматогенезе у молодых самцов, увеличивает частоту аномальных сперматозоидов и доминантных летальных мутаций. При этом важно, что речь идет уже о мутациях не в соматических, а в генеративных клетках — при сперматогенезе. Другой группой ученых в Новосибирске было показано, что стресс у мышей, вызываемый некоторыми физическими воздействиями, повышает частоту кроссинговера.

Особую проблему представляет оценка воздействия малых доз или концентраций. В этой области существует неопределенность, и все количественные оценки основаны на экстраполяции, корректность которой невозможно ни подтвердить, ни опровергнуть.

К тому же не всегда возможно «заметить» эффекты на фоне спонтанных явлений. В отличие от химических агентов, действие которых имеет порог, для генетических последствий облучения (канцерогенез, по сути, тоже является следствием генетических эффектов в соматических клетках) для оценки радиационного воздействия предлагается линейная беспороговая концепция, согласно которой любые сколь угодно малые уровни воздействия могут теоретически привести к данным изменениям. И хотя на практике реально при дозах облучения в 10 и даже в 100 раз выше фоновых никаких эффектов не зарегистрировано, этот заведомо консервативный подход призван гарантированно обеспечить радиационную безопасность людей. При таких низких значениях от дозы зависит не тяжесть поражения (половины рака не бывает), а лишь вероятность его возникновения.

С мутагенезом связано понятие генетического груза, введенное Г. Меллером.

Генетический груз — накопление летальных и сублетальных отрицательных мутаций, вызывающих при переходе в гомозиготное состояние выраженное снижение жизнеспособности особей или их гибель. «Вырождение» — наблюдаемое при близкородственном скрещивании ухудшение фенотипических характеристик потомства. Генетический груз включает, с одной стороны, патологические генные мутации, наследуемые от родителей и прародителей и называемые сегрегационным грузом (от лат. segregatio — выщепление). Носители этих мутаций могут уходить из популяции, если рецессивные или нелетальные доминантные мутации генов проявляются в виде болезни. С другой стороны, определенную часть этого груза составляют новые, вновь возникшие генные мутации (в результате мутагенных влияний внешней среды). Они не прослеживаются в восходящих поколениях и составляют так называемый мутационный генетический груз. Существует еще и груз дрейфа —результат случайного увеличения концентрации аллелей в изолированной популяции.

Согласно расчетам частота спонтанных генных мутаций установлена в пределах 10^{-10} на геном на поколение. Безусловно, частота мутаций будет значительно выше в условиях антропогенного загрязнения внешней среды.

У человечества есть выбор. Можно отказаться от благ цивилизации, как к тому призывают энтузиасты «зеленого» движения. Но при теперешней численности населения Земли, увеличившейся во много раз по сравнению даже не с первобытными временами, а, например, со Средневековьем, это едва ли будет возможно. Сжигание в печах значительного количества твердого топлива — дров (срубленных,

заметим, в лесах), которое необходимо для обогрева помещений в наши суровые зимы, нанесет природе больший вред, чем работа, например, атомных станций, даже с учетом проблемы утилизации отходов. Что выбрать: голод, уносящий жизни, или применение химических удобрений, гербицидов и пестицидов для повышения урожая? А может быть, предпочесть производство продуктов с использованием методов генной инженерии (генетически модифицированных)? Спор о возможности употребления генетически модифицированных продуктов до сих пор не может быть решен на строго научной основе: с одной стороны, вред от их использования не продемонстрирован в экспериментальных системах и в ходе эпидемиологических наблюдений. С другой стороны, времени от момента их появления прошло недостаточно для того, чтобы накопить и проанализировать результаты наблюдений.

Абсолютно идеальных ситуаций не бывает. Строительство атомных электростанций, тепловых электростанций и фармацевтического комбината приведет к дополнительному загрязнению окружающей среды и, как следствие, к росту заболеваемости среди жителей. Но если отказаться от строительства, то в зимние холода нечем будет отапливать дома и не будет лекарств, чтобы вылечить от пневмонии простудившихся людей, проживающих в неотапливаемых квартирах. Всегда приходится делать выбор, основанный на разумном, взвешенном подходе.

Контрольные вопросы

1. Что такое мутации?
2. Как классифицируют мутации?
3. В чем отличие проявлений соматических мутаций и генеративных?
4. Вследствие чего возникают генные мутации? К каким последствиям они приводят?
5. Как проявляется полиплоидия у организмов?
6. Какие факторы среды являются мутагенными?
7. Какие мутации определяют генетический груз? Каковы причины их появления?
8. Как влияет развитие цивилизации на здоровье людей?