

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	7
Список сокращений и условных обозначений	8
Введение	10
Глава 1. Краткая история медицинской генетики	12
Глава 2. Фундаментальные представления и основные концепции генетики	22
2.1. Строение клетки	22
2.1.1. Органеллы	22
2.1.2. Хромосомы	24
2.2. Молекулярные основы наследственности	29
2.3. Реализация генетической информации	39
2.4. Клеточный цикл и его периоды	53
2.4.1. Митоз	54
2.4.2. Мейоз	56
Вопросы	60
Глава 3. Генетическая изменчивость и ее виды	61
Вопросы	81
Глава 4. Истоки генетической изменчивости популяций	82
4.1. Основы популяционной генетики человека	82
4.1.1. Процессы, нарушающие равновесие частот генов в популяциях человека, и причины генетической изменчивости	89
Вопросы	94
Глава 5. Менделевские признаки. Типы наследования	96
5.1. Основные положения формальной генетики	96
5.2. Менделевское наследование у человека	100
5.3. Факторы, влияющие на экспрессию генов, вызывающих заболевания	106
5.4. Наследование, сцепленное с полом	118
Вопросы	132
Глава 6. Нетрадиционные способы наследования	133
Вопросы	151
Глава 7. Клиническая цитогенетика. Хромосомная основа болезней человека	152
7.1. Цитогенетические методы	153

7.2. Аномалии числа хромосом	158
7.2.1. Полиплоидии	158
7.2.2. Ауtosомные анеуплоидии	159
7.2.3. Анеуплоидии половых хромосом	167
7.2.4. Хромосомные аномалии и потери беременности	172
7.3. Аномалии структуры хромосом	172
7.3.1. Транслокации	173
7.3.2. Делеции	179
7.3.3. Дубликации	185
7.3.4. Изохромосомы	185
7.3.5. Инверсии	185
7.3.6. Кольцевые хромосомы	187
7.3.7. Субтеломерные перестройки	188
7.4. Клинические фенотипы при хромосомных аномалиях	189
Вопросы	190
Глава 8. Биохимическая генетика. Нарушения обмена веществ	192
8.1. Нарушение обмена аминокислот	194
8.2. Органические ацидемии/ацидурии	198
8.3. Нарушение обмена углеводов	200
8.4. Нарушение обмена липидов	204
8.5. Лизосомные болезни накопления	206
8.6. Пероксисомные болезни	214
8.7. Нарушение обмена металлов	216
Вопросы	218
Глава 9. Основы молекулярно-генетических методов лабораторной диагностики генетических заболеваний	220
9.1. Основные вехи становления и развития современных методов молекулярно-генетической диагностики	221
9.2. Блот-гибридизация по Саузерну	223
9.3. Методы, основанные на секвенировании	229
9.3.1. Амплификация дезоксирибонуклеиновой кислоты с использованием полимеразной цепной реакции	232
9.3.2. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени	235
9.3.3. Высокопроизводительное секвенирование	237
9.4. Заключение	238
Вопросы	238
Глава 10. Врожденные пороки развития. Диморфология	240
10.1. Периоды развития	240

Основные патогенетические механизмы, приводящие к порокам развития	242
10.2. Эпидемиология врожденных пороков развития	242
10.3. Типы врожденных пороков развития	244
10.4. Классификации врожденных пороков развития	246
10.5. Этиология врожденных пороков развития	252
10.6. Основы дизморфологии	260
Вопросы	264
Глава 11. Болезни с наследственным предрасположением, или многофакторные заболевания	266
11.1. Модели многофакторного наследования	267
11.1.1. Генетическая предрасположенность	267
11.1.2. Пороговая модель	269
11.1.3. Оценки повторного риска многофакторных заболеваний	272
11.1.4. Исследования близнецов	273
11.2. Распространенные многофакторные заболевания	276
11.2.1. Многофакторные заболевания у новорожденных	277
11.2.2. Многофакторные расстройства у взрослого населения	278
Вопросы	298
Глава 12. Генетика рака	300
12.1. Роль онкогенных факторов	301
12.2. Генетический контроль роста и дифференцировки клеток	303
12.3. Роль хромосомных aberrаций в онкогенезе	304
12.4. Наследственные онкогенные заболевания	312
12.5. Протоонкоген <i>RET</i> и множественная эндокринная неоплазия	323
Вопросы	325
Глава 13. Генетическое тестирование и скрининг	326
13.1. Популяционный скрининг на генетические заболевания	327
13.2. Популяционный скрининг на носительство генетического заболевания	332
13.3. Прогностическое тестирование	334
Вопросы	335
Глава 14. Пренатальный скрининг и пренатальная диагностика наследственных болезней и врожденных пороков развития	336
14.1. Методы пренатального скрининга	337
14.2. Методы пренатальной диагностики	340
Вопросы	348

Глава 15. Медико-генетическое консультирование	349
Вопросы	363
Глава 16. Лечение наследственных болезней	365
16.1. Симптоматическое лечение	365
16.2. Патогенетическое лечение	366
16.3. Генная терапия	370
16.4. Вирусные и невирусные векторы	372
16.4.1. Вирусные векторы	372
16.4.2. Невирусные векторы	374
16.5. Препараты на основе рибонуклеиновой кислоты	375
16.5.1. Антисмысловая терапия	375
16.5.2. Малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты	377
16.6. Редактирование генома на основе технологии CRISPR/Cas9 как средство терапии моногенных заболеваний	378
Вопросы	380
Словарь клинико-генетических терминов	381
Ответы на вопросы	395
Список литературы	398
Список электронных ресурсов	399
Предметный указатель	400

ПРЕДИСЛОВИЕ

Новый учебник по медицинской генетике, предназначенный прежде всего для студентов медицинских вузов, но необходимый также аспирантам и врачам практически всех специальностей, а также научным сотрудникам, подготовленный профессорами Н.С. Демиковой и А.Ю. Асановым, известными в нашей стране специалистами в области медицинской генетики, является долгожданным событием. Медицинская генетика — одна из наиболее быстро развивающихся дисциплин. Наши представления о том, как организован и как функционирует геном человека в норме и что происходит, когда возникают нарушения его структуры, меняются с очень большой скоростью. Генетика проникла во все разделы медицинской науки. Современный врач теперь не может обойтись без знания основ медицинской генетики. Поэтому появление нового учебника по медицинской генетике следует только приветствовать.

Учебник представляет собой довольно компактное издание. В нем 16 глав от «Краткой истории медицинской генетики» до «Медико-генетического консультирования» и «Лечения наследственных болезней». Кроме традиционных глав, касающихся менделевского и неменделевского наследования, цитогенетики, биохимической генетики, молекулярной генетики и генетики многофакторных заболеваний, в учебнике есть главы, посвященные генетике рака и разным видам генетического тестирования. Для двух последних разделов прогресс в их изучении был очень заметен, что нашло отражение в настоящем учебнике. Книга хорошо иллюстрирована. В ней более 100 черно-белых и цветных рисунков. Для оценки степени освоения материала учебника авторы ко всем главам подготовили вопросы. Завершают книгу терминологический словарь, список литературных источников, использованных при подготовке рукописи, и электронные ресурсы по медицинской генетике.

Гинтер Евгений Константинович,
доктор биологических наук,
профессор, академик РАН,
научный руководитель ФГБНУ
«Медико-генетический научный центр»,
заслуженный деятель науки РФ

ВВЕДЕНИЕ

На рубеже двух последних столетий медицинская наука подошла к осознанию того, что именно генетика лежит в основе понимания причин развития большинства заболеваний. Для хромосомных и моногенных болезней генетическая часть является определяющей. Вместе с тем возникновение широко распространенных социально значимых болезней взрослых, таких как многие виды рака, ишемические и другие болезни сердца, диабет, психические расстройства, связано с генетически детерминированной предрасположенностью.

Поскольку все основные звенья функционирования организма связаны или находятся под влиянием генов, наследственные заболевания встречаются во всех медицинских специальностях. В настоящее время генетические болезни составляют значительную долю общей патологии детского и взрослого населения. Этот процент будет продолжать расти по мере расширения нашего понимания генетической основы болезней. Любой вид оказания медицинской помощи требует от врача практических знаний основ генетики. Во всей медицине действительно нет дисциплины, которая не использовала бы генетические принципы, генетическую информацию и генетические методы в практической работе. Поскольку генетика лежит в основе фундаментальных биологических процессов и ведет к лучшему пониманию естественной истории болезни, будущему врачу необходимо знать о генетических концепциях и принципах.

Экспоненциальный рост новых данных о генетическом контроле работы организма как единого целого, более глубокое понимание медико-генетических основ биологических и главным образом генетических закономерностей возникновения и формирования нормальных и патологических фенотипов привели к появлению новых научно-практических направлений деятельности. Появление «омиксных» технологий, к которым относят геномику, транскриптомику, метаболомику, протеомику, а также развитие биоинформатики и бионанотехнологии на многие годы определило направления поиска, разработки и практического применения методов управления такими фундаментальными явлениями жизни, как наследственность и изменчивость.

Медицинская генетика, являясь самостоятельным разделом генетики человека, предполагает любое применение этой науки в медицинской практике. Так, выяснение характера наследования болезней в семьях, соотнесение конкретных участков хромосом с генами болезней, анализ молекулярных механизмов, посредством которых гены вызывают заболевание, применяют с целью диагностики и лечения данной патологии,

своевременно доводят до сведения пациентов и их семей информацию о рисках, прогнозах и методах лечения.

В конце учебника приведен словарь использованных терминов и понятий для применения на протяжении всего времени обучения и в профессиональной деятельности.

Учебник написан на основе материалов циклов лекций и практических занятий по медицинской генетике, разработанных для студентов-медиков, а также студентов биологических факультетов университетов.

Книга может быть полезна ординаторам, аспирантам, практикующим врачам и другим медицинским работникам, а также всем желающим ближе познакомиться с современной медицинской генетикой.

Глава 3

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ И ЕЕ ВИДЫ

Под **изменчивостью** понимают свойство живых организмов приобретать в процессе индивидуального развития (онтогенеза) новые морфофункциональные признаки и особенности, отличающиеся от родительских. Процессы, определяющие изменчивость, неоднородны. Одни из них могут проявляться только в виде вариации признаков без изменений в генетическом аппарате, другие затрагивают генетический аппарат. Соответственно этому выделяют **негенетическую** (ненаследственную) и **генетическую** изменчивость.

При ненаследственной изменчивости вариации признаков индивида происходят под действием факторов внешней и внутренней среды. Подобные изменения не передаются по наследству, даже если они обусловлены постоянным воздействием на протяжении исторически длительного времени, и их называют **модификационной** изменчивостью. Другой отличительной особенностью модификационной изменчивости является так называемый групповой характер. Это означает, что все особи, подвергаемые одинаковым воздействиям, проявляют одинаковые признаки. Важно отметить, что пределы модификационной изменчивости жестко контролируются генами, а степень возможного варьирования признака называют генетически детерминированной **нормой реакции**. Таким образом, развитие любого признака организма определяется его генетической конституцией, но его фенотипическое проявление может изменяться (модифицироваться) условиями среды в пределах нормы реакции. Одним из проявлений модификационной изменчивости является феномен **фенокопирования**. Термин «фенокопия» был предложен для обозначения признаков, в том числе болезней или пороков развития, возникающих под воздействием определенных условий среды, но фенотипически (клинически) похожих на такие же состояния, обусловленные генетическими факторами.

Генетическую изменчивость в зависимости от природы и механизмов возникновения делят:

- ▶ на комбинативную;
- ▶ мутационную.

Комбинативная изменчивость может возникать в результате следующих процессов:

- ▶ независимого расхождения хромосом в мейозе;
- ▶ рекомбинации генов при кроссинговере;
- ▶ случайной встречи гамет при оплодотворении.

Гены при этом не изменяются, но генотипы родителей и детей различаются. Комбинативная изменчивость является главным источником наблюдаемого генетического разнообразия.

Мутационная изменчивость обусловлена **мутациями** (от лат. *mutatio* — изменение, перемена) — устойчивым изменением генетического материала и, как следствие, наследуемого признака.

В зависимости от типа клеток, в которых происходят изменения, мутации подразделяют на следующие типы:

- ▶ герминальные (изменения в наследственном аппарате половых клеток или гамет);
- ▶ соматические (изменения в наследственном аппарате клеток тела).

Герминальные мутации могут наследоваться и, как правило, обнаруживаются во всех клетках потомков. Соматические мутации проявляются у того индивида, у которого они возникают. Они передаются только дочерним клеткам при делении и не наследуются следующим поколением индивида. Если соматическая мутация возникает на ранних стадиях дробления зиготы (но не первого деления), возникают клеточные линии с различными генотипами. Чем раньше в онтогенезе происходит соматическая мутация, тем большее число клеток и, соответственно, ткани несут данную мутацию. Подобные организмы получили название **мозаичных**.

По влиянию на организм можно выделить:

- ▶ **летальные мутации** — это мутации, которые приводят к внутриутробной гибели или к смерти в младенческом возрасте; например, такая геномная мутация, как моносомия по аутосомам, у человека несовместима с нормальным развитием эмбриона;
- ▶ **полуметальные мутации** — мутации, значительно снижающие жизнеспособность организма, приводя к ранней смерти; продолжительность жизни носителей полуметальных мутаций может значительно варьировать, однако в любом случае они погибают до достижения половой зрелости (например, при пигментной ксеродерме, ПК);

- ▶ **нейтральные мутации** — мутации, не влияющие существенно образом на процессы жизнедеятельности организма;
- ▶ **благоприятные мутации** — мутации, обеспечивающие организму новые полезные свойства.

В соответствии с уровнем организации наследственных структур, которые подвергаются изменению, различают мутации:

- ▶ геномные;
- ▶ хромосомные;
- ▶ генные.

Геномные мутации

Это мутации, приводящие к изменению числа хромосом в хромосомном наборе. К геномным мутациям относят анеуплоидии и изменение пloidности структурно не измененных хромосом. Выявляют геномные мутации цитогенетическими методами.

Анеуплоидия — это изменение числа хромосом в диплоидном наборе, не кратное гаплоидному ($2n+1$, $2n-1$ и т.д.). Уменьшение числа на одну хромосому — **моносомия**, увеличение — **трисомия**.

Причинами, приводящими к анеуплоидии, являются **нерасхождение** отдельных пар хромосом во время клеточного деления при образовании половых клеток или **утрата хромосом** в результате анафазного отставания, когда во время движения к полюсу одна из гомологичных хромосом может отстать от всех других негомологичных хромосом. Нерасхождение хромосом наиболее часто наблюдают во время мейоза I или мейоза II. Механизмы, приводящие к нарушению процесса расхождения хромосом при делении клетки, могут быть различными — разрушение микротрубочек веретена деления, замедленное деление центромеры, соединяющей две сестринские хроматиды, и другие события. Хромосомы, которые в норме должны расходиться во время мейоза, остаются соединенными и в анафазе отходят к одному полюсу клетки. Таким образом, возникают две гаметы, одна из которых имеет добавочную хромосому, а другая не имеет этой хромосомы (**рис. 3.1**).

При оплодотворении гаметы с нормальным набором хромосом гаметы с лишней хромосомой возникает трисомия (то есть в клетке присутствуют три гомологичные хромосомы), при оплодотворении гаметы без одной хромосомы возникает зигота с моносомией.

Утрата хромосом может приводить к мозаицизму, при котором имеется одна нормальная (эуплоидная) клеточная линия, а другая — моносомная.

Полипloidия — увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному. Три, четыре, пять гаплоидных наборов называются соответственно трипloidия, тетрапloidия, пентапloidия и т.д. Полипloidию часто

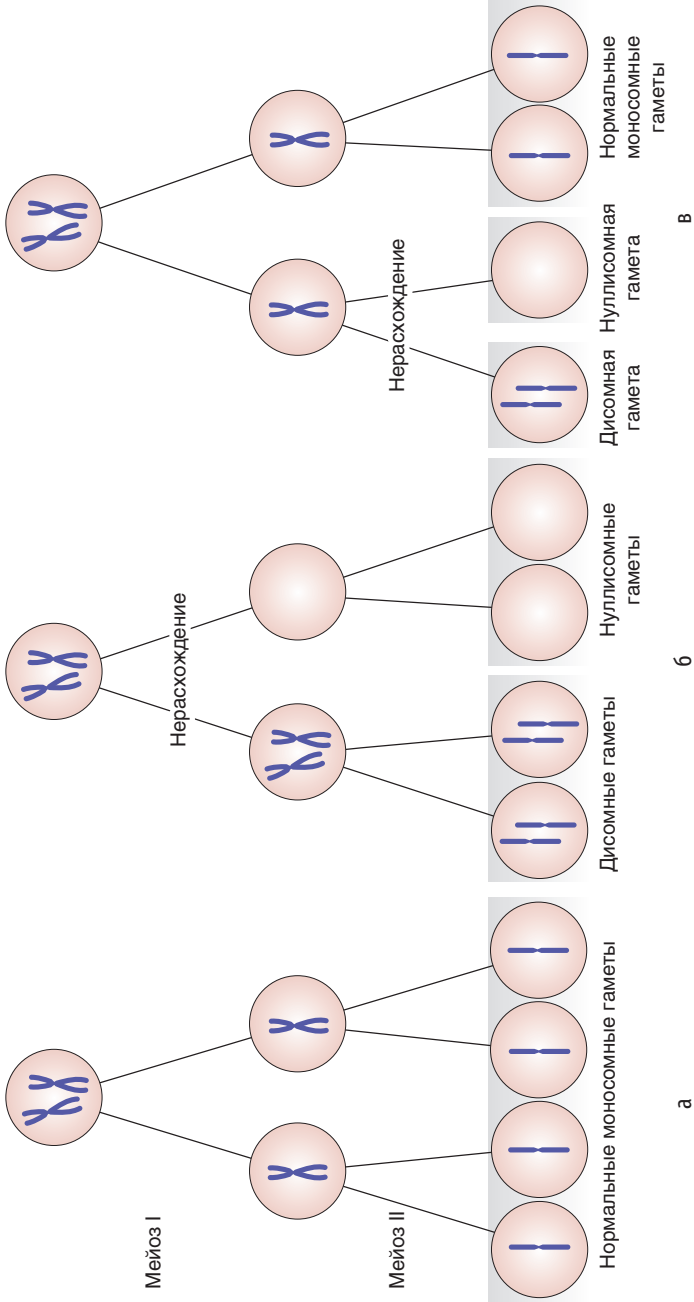


Рис. 3.1. Схема нерасхождения хромосом в гаметогенезе: а — нормальный процесс образования гаплоидных половых клеток (гамет); б — результаты нерасхождения хромосом в мейозе I; в — результаты нерасхождения хромосом в мейозе II

наблюдают у растений, она приводит к повышению их урожайности. Полиплоидия встречается и у человека, но гораздо реже. Полиплоидные состояния, которые наблюдают у людей, — это триплоидия (69 хромосом в ядре каждой клетки) и тетраплоидия (92 хромосомы в каждом ядре клетки). На долю триплоидии приходится примерно 15% всех хромосомных аномалий, возникающих при зачатии. Подавляющее большинство триплоидных зачатий прерывается самопроизвольно, и это состояние является одной из наиболее частых причин потери плода в первых двух триместрах беременности. Описано лишь несколько случаев триплоидий у живорожденных, и все они умерли вскоре после рождения.

Самая частая причина триплоидии — оплодотворение яйцеклетки двумя спермиями (диспермия). Триплоидия также может быть вызвана слиянием яйцеклетки и полярного тельца, каждое из которых содержит 23 хромосомы, и последующим оплодотворением сперматозоидами. Когда триплоидия возникает в результате присутствия дополнительного набора отцовских хромосом, плацента обычно набухает с так называемыми пузырьно-водными изменениями. Напротив, когда триплоидия возникает в результате дополнительного набора материнских хромосом, плацента обычно имеет небольшие размеры. Различия между триплоидией, обусловленной дополнительным набором отцовских или материнских хромосом, свидетельствуют о важных «эпигенетических» и «родительских» эффектах в отношении генома человека. Триплоидия может быть также вызвана нарушением мейотического деления в процессе ово- или сперматогенеза, что приводит, например, к сохранению полярного тельца или к образованию диплоидного сперматозоида.

Тетраплоидия у человека встречается гораздо реже, чем триплоидия, как при зачатии, так и среди живорожденных. Зарегистрировано несколько случаев тетраплоидии у живорожденных, которые прожили всего несколько часов после рождения. Тетраплоидия может быть вызвана нарушением митотического деления на ранних стадиях эмбрионального развития, когда все удвоенные хромосомы мигрируют в одну из двух дочерних клеток. Это может быть результатом также слияния двух диплоидных зигот.

В целом у человека полиплоидия, а также большинство анеуплоидий являются летальными мутациями.

Хромосомные мутации

Это изменения структуры отдельных хромосом, как правило, видимые в световом микроскопе. В хромосомную мутацию вовлекается большое число (от десятков до нескольких сотен) генов. Несмотря на то что хромосомные мутации, как правило, не изменяют последовательность ДНК в специфических генах, изменение числа копий генов в геноме в резуль-

тате хромосомной мутации приводит к генетическому дисбалансу вследствие недостатка или избытка генетического материала.

Различают две большие группы хромосомных мутаций:

- ▶ внутривхромосомные;
- ▶ межхромосомные (рис. 3.2).

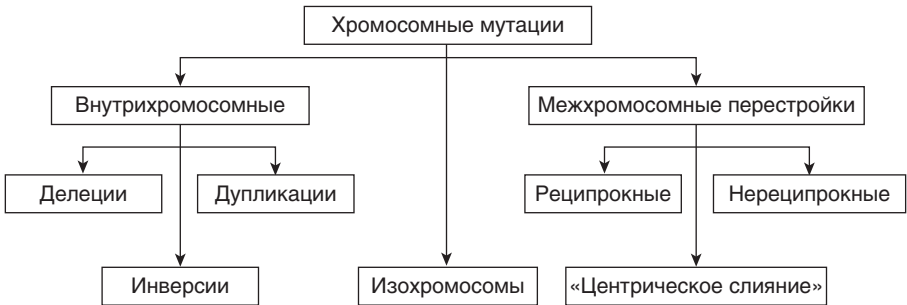


Рис. 3.2. Типы хромосомных мутаций, или аномалии структуры хромосом

Внутрихромосомные мутации — это изменения в пределах одной хромосомы. К ним относят следующие:

- ▶ **делеция** (от лат. *deletio* — удаление) — утрата участка хромосомы, внутреннего или концевого (терминального);
- ▶ **инверсия** (от лат. *inversio* — перевертывание) — хромосомная aberrация, возникающая в результате двойного разрыва хромосомы с поворотом фрагмента хромосомы на 180° и его встраиванием в прежнее место, что приводит к нарушению порядка генов;
- ▶ **дупликация** (от лат. *duplicatio* — удвоение) — удвоение (или умножение) какого-либо участка хромосомы.

Межхромосомные мутации возникают в результате обмена фрагментами между негомологичными хромосомами. Такие мутации получили название **транслокаций** (от лат. *trans* — через + *locus* — место).

К межхромосомным мутациям относят следующие:

- ▶ реципрокная транслокация, когда две хромосомы обмениваются своими фрагментами без потери генетического материала;
- ▶ нереципрокная транслокация, когда фрагмент одной хромосомы транспортируется на другую;
- ▶ робертсоновская транслокация (центрическое слияние) — соединение двух акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч.

При поперечном разрыве хроматид через центромеры сестринские хроматиды становятся зеркальными плечами двух разных хромосом, со-

держат одинаковые наборы генов. Такие хромосомы называют **изохромосомами**.

Как внутриврохромосомные (делеции, инверсии и дупликации), так и межхромосомные (транслокации) абберации и изохромосомы связаны с физическими изменениями структуры хромосом, в том числе с механическими разломами (рис. 3.3).

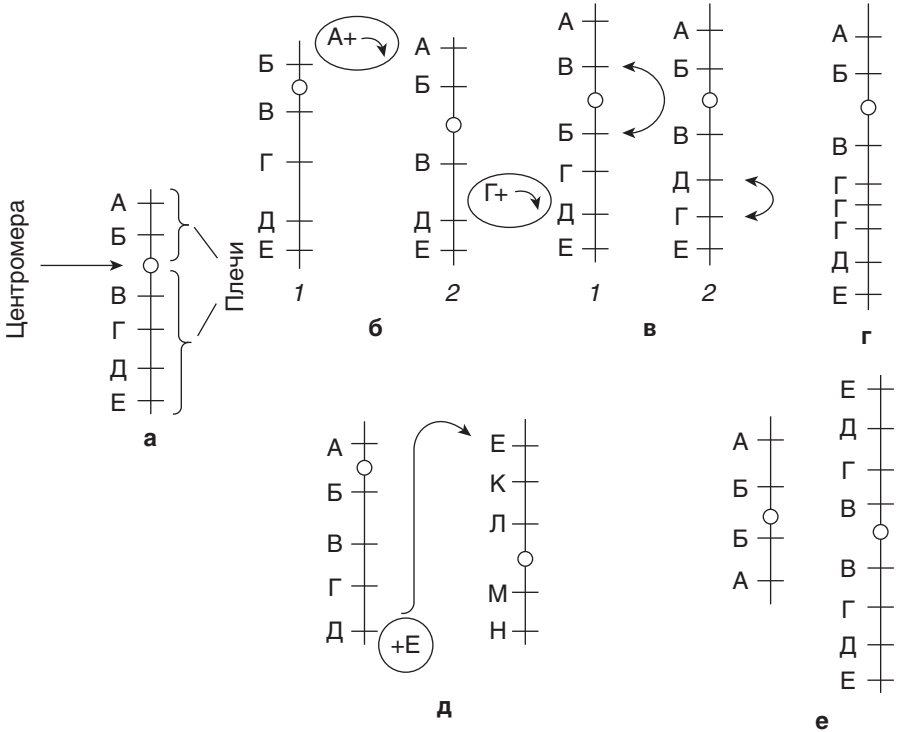


Рис. 3.3. Наиболее частые типы хромосомных аббераций: а – нормальная хромосома; б – делеции (1 – терминальная, 2 – интерстициальная); в – инверсии (1 – перичентрическая, 2 – парацентрическая); г – дупликации; д – транслокации; е – изохромосомы

У человека геномные и хромосомные мутации являются причинами возникновения **хромосомных болезней**.

Генные мутации

В современной генетике человека термин «генная мутация» используют для обозначения изменений последовательности ДНК, которые вызывают генетические заболевания и, следовательно, относительно редки, с популяционной частотой менее 1%. Варианты последователь-

ностей ДНК, которые более распространены в популяциях, обычно называют **полиморфизмами**, представляющими множество аллелей одного гена. Полиморфизмы не являются причинами заболеваний, но могут входить в структуру генетической предрасположенности к развитию сложно наследующихся широко распространенных заболеваний, таких как СД, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания.

В данном разделе основное внимание будет уделено генным мутациям, которые происходят в кодирующей части ДНК или в регуляторных последовательностях, потому что мутации, которые происходят в других частях генома, обычно не имеют клинических последствий.

Одним из основных типов мутаций гена является замена одного нуклеотида на другой, или **точечная мутация**. Подобное изменение последовательности нуклеотидов может привести к изменению аминокислотной последовательности в белке. Однако из-за вырожденности генетического кода многие из этих мутаций не изменяют аминокислотную последовательность белка и, следовательно, обычно не вызывают никакого эффекта. Такие мутации называют нейтральными заменами.

Замены нуклеотидных оснований, приводящие к замене аминокислот в белке, бывают двух типов:

- ▶ **миссенс-мутации** (от англ. *mis* — ложный, неправильный + лат. *sensus* — смысл), которые вызывают замену одной аминокислоты в полипептиде;
- ▶ **нонсенс-мутации** (от лат. *non* — нет + *sensus* — смысл), или бессмысленные мутации, — это замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к образованию одного из трех стоп-кодонов (УАА, УАГ или УГА) в мРНК (см. главу 2) и прекращению в конечном итоге процесса трансляции.

Поскольку стоп-кодоны прекращают трансляцию мРНК, нонсенс-мутация приводит к преждевременному завершению синтеза полипептидной цепи или к разрушению транскрипта посредством процесса, известного как нонсенс-опосредованный распад мРНК. И наоборот, если мутация затрагивает один из нуклеотидов стоп-кодона, это может привести к тому, что он будет кодировать аминокислоту (потеря **стоп-кодона**) с образованием аномально удлиненного полипептида.

Изменения аминокислотных последовательностей могут иметь серьезные последствия, и многие из серьезных генетических заболеваний, рассматриваемых позже, являются результатом подобных изменений.

К другим типам генных мутаций относят:

- ▶ **делеции** (от лат. *deletio* — удаление), когда происходит утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена;
- ▶ **инсерции** (от лат. *insertio* — включение) — вставка фрагментов ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена;
- ▶ **дубликации** (от лат. *duplicatio* — удвоение) — удвоение или повторное дублирование сегмента ДНК от одного нуклеотида до целых генов;
- ▶ **инверсии** (от лат. *inversio* — перевертывание) — поворот на 180° сегмента ДНК размерами от двух нуклеотидов до больших фрагментов, включающих несколько генов.

Делеции и инсерции приводят к вредным последствиям тогда, когда количество удаленных или вставленных пар оснований не кратно трем. Поскольку кодоны состоят из 3 п.н., то в случае таких делеций или инсерций произойдет изменение кодонов ниже места мутации. Возникающие изменения называются **мутациями со сдвигом рамки считывания**, или **фреймшифт-мутациями** (от англ. *frame* — рамка + *shift* — сдвиг, перемещение), которые приводят к изменению триплетов в процессе трансляции полипептидной цепи. Например, вставка в последовательности фрагмента ДНК 5'-АЦТ ГАТ ТГЦ ГТТ-3' одного основания аденина (А) во втором кодоне приводит к образованию новой последовательности — 5'-АЦТ ГАА ТТГ ЦГТ-3'. Это изменяет аминокислотную последовательность синтезируемого полипептида с Тре-Асп-Цис-Вал на Тре-Гли-Лей-Арг. Часто мутация со сдвигом рамки считывания создает стоп-кодон ниже вставки или делеции, что приводит к синтезу укороченного полипептида.

Дубликация может затрагивать значительные по протяженности участки ДНК, включая целые гены и приводя к развитию генетических заболеваний. Примером может служить болезнь Шарко-Мари-Тута — заболевание периферической нервной системы, которое приводит к прогрессирующей атрофии дистальных мышц конечностей. Заболевание возникает в результате мутаций в гене *PMP22* на хромосоме 17p12, контролирующем синтез периферического миелинового белка-22. При наиболее распространенной форме заболевания (тип 1А) в большинстве случаев обнаруживают возникшую *de novo* дубликацию этого гена. В результате этого у больного возникает три копии гена. Повышенная доза продукта гена способствует демиелинизации, характерной для этой формы заболевания. Интересно, что **делеция** этой же области вызывает развитие другого генетического заболевания — наследственной нейропатии с предрасположенностью к параличам. Поскольку и уменьшение (до 50%), и увеличение (до 150%) продукта гена приводит к развитию заболеваний, говорят, что фенотип заболевания является результатом **эффекта дозы гена**. Замена пары оснований в гене *PMP22* (точные мутации) может вызвать еще

одно заболевание — синдром Дежерина—Сотта, который характеризуется слабостью дистальных мышц, сенсорными изменениями, мышечной атрофией и утолщением корешков спинномозговых нервов.

Другие типы мутации могут нарушать регуляцию транскрипции или трансляции. Мутация **промотора** может снизить сродство РНК-полимеразы к промоторному сайту, что часто приводит к снижению продукции мРНК и, таким образом, к снижению продукции белка. Мутации генов факторов транскрипции или энхансерных последовательностей могут приводить к аналогичным эффектам.

Мутации также могут нарушать процесс сплайсинга. Мутации сайтов сплайсинга, которые происходят на границах интрона и экзона, изменяют сигнал сплайсинга, который необходим для правильного удаления интрона. Мутации сайта сплайсинга могут происходить в последовательности ГТ, которая определяет 5'-сайт сплайсинга (донорский сайт), или в последовательности АГ, которая определяет 3'-сайт сплайсинга (акцепторный сайт). Они также могут происходить в последовательностях, лежащих рядом с донорскими и акцепторными сайтами. Когда происходят такие мутации, вырезание часто происходит в следующем экзоне. Эти сайты сплайсинга отличаются от нормальных сайтов сплайсинга (**альтернативные сайты сплайсинга**). Их использование приводит к частичному удалению экзона или даже всего экзона из первичного транскрипта. Помимо этого, в ряде случаев мутации сайтов сплайсинга также могут приводить и к аномальному включению части или всего интрона в зрелую мРНК.

Некоторые типы последовательностей ДНК способны воспроизводить собственные копии и затем вставляться в другие места хромосом (**мобильные генетические элементы**). Такие вставки (например, Alu-последовательности, рассмотренные ранее в **главе 2**) могут вызывать мутации со сдвигом рамки считывания, приводя к генетическим заболеваниям. Известно, что внедрение мобильных элементов является в некоторых случаях причинами таких заболеваний, как нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена), МДД, β -талассемия, семейный рак молочных желез, семейный рак толстой кишки, гемофилия А и В.

Еще одним типом мутаций являются так называемые **динамические мутации**, которые возникают в результате увеличения числа (**экспансии**) тандемных повторяющихся последовательностей ДНК, которые локализованы внутри определенных генов, связанных с заболеваниями, или рядом с ними. Повторяющиеся единицы обычно имеют длину 3 п.н. Типичным примером может быть последовательность нуклеотидов ЦГГ, повторенная многократно, например, ЦГГ ЦГГ ЦГГ. У здорового человека имеется относительно небольшое количество таких тандемных повторов (например, от 10 до 30 последовательных элементов ЦГГ) в определенном

локусе длинного плеча X-хромосомы (Xq27.3). Количество повторов может увеличиваться во время мейоза или, возможно, на раннем этапе развития плода, так что у новорожденного могут быть сотни или даже тысячи tandemных повторов, что приводит к нарушению целостности хромосомы X — первичному патогенетическому звену развития синдрома Мартина—Белл. Экспансия тринуклеотидных повторов может происходить в других областях генома и приводить к развитию генетического заболевания. Как и другие мутации, эти расширенные повторы могут передаваться потомству. В настоящее время известно более 20 генетических заболеваний, вызванных экспансией повторов.

Молекулярные последствия генных мутаций

Важной оценкой мутаций является их влияние на конечный продукт гена. Вообще говоря, мутации могут приводить либо к усилению, либо к потере функции продукта гена. **Мутации с усилением функции** иногда приводят к получению совершенно нового белкового продукта. Но чаще они приводят к сверхэкспрессии продукта или несоответствующей экспрессии (то есть к формированию измененной ткани или к нарушению стадии развития). Мутации, связанные с усилением функции, характерны для доминантных заболеваний. Так, болезнь Шарко—Мари—Тута может возникать в результате сверхэкспрессии белкового продукта, что считается результатом мутации с усилением функции. Еще одним примером является болезнь Гентингтона.

Мутации с потерей функции часто наблюдают при рецессивных заболеваниях, когда мутация приводит к потере 50% белкового продукта (например, фермента), но оставшихся 50% достаточно для нормального функционирования. Таким образом, гетерозиготный индивид не имеет выраженных фенотипических проявлений, но гомозиготный индивид, имеющий остаточное количество или вообще не имеющий соответствующего белкового продукта гена, оказывается пораженным. Однако в некоторых случаях и 50% белкового продукта гена бывает недостаточно для нормального функционирования (**гаплонедостаточность**), что наблюдают при некоторых доминантных нарушениях. Гаплонедостаточность отмечают, например, при таком аутосомно-доминантном заболевании, как семейная гиперхолестеринемия. При этом заболевании одна копия мутантного гена (гетерозиготное состояние) снижает количество рецепторов липопротеинов низкой плотности на 50%. Уровень холестерина у гетерозигот примерно вдвое выше, чем у нормальных гомозигот, что приводит к значительному увеличению риска сердечных заболеваний. Как и в случае большинства нарушений, связанных с гаплонедостаточностью, заболевание протекает более тяжело у пораженных гомозиготных индивидов, у которых мало или нет функциональных рецепторов для липопротеинов низкой плотности.

Доминантно-негативные мутации приводят к образованию белкового продукта, который не только является аномальным, но также подавляет функцию белка, продуцируемого нормальным аллелем у гетерозигот. Обычно доминантно-негативные мутации наблюдают в генах, кодирующих многомерные белки (то есть белки, состоящие из двух или более субъединиц). Коллаген типа I, который состоит из трех спиральных субъединиц, является примером такого белка. Аномалия одной субъединицы, возникающая в результате мутации кодирующего ее гена, при объединении с другими нормальными субъединицами приводит к серьезному разрушению конечного белка, состоящего из трех субъединиц.

Иногда к аномальному фенотипу может приводить **сверхэкспрессия** структурно нормального гена. Дупликация гена *RMP22* с увеличением количества генного продукта приводит к болезни Шарко–Мари–Тута типа 1a. Интересно, что точечные мутации в одном и том же гене производят сходный фенотип, действуя как активирующие мутации. Хотя примеры дупликации генов встречаются нечасто, аномальный фенотип, связанный с дупликацией хромосом, вероятно, обусловлен сверхэкспрессией ряда генов.

Причины мутаций и природа мутагенов

Причинами мутаций могут быть различные факторы. Их называют **мутагенами** (от лат. *mutatio* + *genos* — происхождение).

По происхождению мутагены можно разделить на типы:

- ▶ экзогенные (их большинство), к которым относят многие факторы внешней среды;
- ▶ эндогенные, образующиеся в процессе жизнедеятельности организма.

По природе возникновения различают мутагены:

- ▶ физические;
- ▶ химические;
- ▶ биологические.

К **физическим** мутагенам относятся:

- ▶ ионизирующее излучение (α -, β -, γ -излучения, рентгеновское излучение);
- ▶ радиоактивные элементы (например, радий, радон, изотопы калия, углерода и прочие как источники ионизирующего излучения);
- ▶ ультрафиолетовое (УФ) излучение;
- ▶ чрезмерно высокая или низкая температура.

Ранее было показано, что ионизирующее излучение, такое как рентгеновское излучение и радиоактивные осадки, может выбивать электроны из атомов, образуя электрически заряженные ионы. Когда эти ионы распо-

ложены внутри молекулы ДНК или рядом с ней, они могут способствовать химическим реакциям, которые изменяют основания ДНК. Ионизирующее излучение также может разорвать связи двухцепочечной ДНК. Эта форма излучения может достигать всех клеток тела, включая половые клетки.

Неионизирующее излучение не образует заряженные ионы, но может перемещать электроны с внутренней орбиты на внешнюю внутри атома. Атом становится химически нестабильным. Примером неионизирующего излучения является УФ-излучение, которое естественным образом имеет место при солнечном свете. УФ-излучение вызывает образование ковалентных связей между соседними пиримидиновыми основаниями (то есть цитозином или тиминном). Эти димеры пиримидина (димер — это молекула, имеющая две субъединицы) не могут правильно спариваться с пуринами во время репликации ДНК, что приводит к замене пары оснований. Поскольку УФ-излучение поглощается кожей, оно не достигает половых клеток, но может повысить вероятность возникновения рака кожи. Так, для возникновения ПК (наследственного аутосомно-рецессивного заболевания) необходимо присутствие в генотипе мутации гена *NER* и соматической мутации в клетках кожи.

Химические мутагены — самая многочисленная группа. В настоящее время известны сотни химических веществ, оказывающих мутагенное действие.

К ним относят:

- ▶ сильные окислители или восстановители (например, нитраты, нитриты, активные формы кислорода);
- ▶ алкилирующие агенты (например, иодацетамид);
- ▶ пестициды (например, гербициды, фунгициды);
- ▶ некоторые пищевые добавки (например, ароматические углеводороды, цикламаты);
- ▶ продукты переработки нефти;
- ▶ органические растворители;
- ▶ лекарственные препараты (например, цитостатики, ртутьсодержащие средства, иммунодепрессанты) и другие химические соединения.

Мутагенные свойства различных химических соединений могут определяться разными механизмами воздействия. В некоторых случаях это воздействие вызвано химическим сходством мутагена с основаниями ДНК. Из-за этого сходства эти аналоги оснований, такие как 5-бром-урацил, могут замещать истинное основание ДНК во время репликации. Аналог может вызвать ошибки спаривания во время последующих репликаций. Другие химические мутагены, такие как акридиновые красители, могут встраиваться между существующими основаниями, нарушая спираль ДНК, вызывая мутации со сдвигом рамки считывания. Некоторые мутагены могут в результате химической реакции изменять основа-

ния ДНК, вызывая ошибки репликации. Примером может служить воздействие азотистой кислоты, которая удаляет аминогруппу из цитозина, превращая его в урацил. Хотя урацил обычно содержится в РНК, он имитирует парное действие тимина в ДНК. Таким образом, он соединяется с аденином вместо гуанина, как это было бы в случае исходного цитозина. Конечным результатом является замена пары оснований.

К биологическим мутагенам относят:

- ▶ продукты обмена веществ (например, продукты липопероксидации) и продукты жизнедеятельности паразитов (микроорганизмов и простейших), действующие как химические мутагены;
- ▶ мобильные генетические элементы (транспозоны, Alu-повторы);
- ▶ некоторые вирусы.

События, приводящие к возникновению мутаций, называют мутационным процессом. Различают спонтанный и индуцированный мутагенез.

Спонтанные мутации возникают при обычных физиологических состояниях организма без видимого дополнительного воздействия на организм внешних факторов. Спонтанные мутации могут возникать, например, в результате действия химических соединений, образующихся в процессе метаболизма; воздействия естественного фона радиации или УФ-излучения; ошибок репликации и т.д. Частота спонтанных мутаций составляет примерно $1,3 \times 10^{-8}$ на 1 п.н. за поколение. Таким образом, каждая гамета содержит в среднем 35 новых мутаций, подавляющее большинство из которых приходится на некодирующую часть ДНК. Частота мутаций на уровне гена варьирует от 10^{-4} до 10^{-7} на локус на деление клетки и зависит от размера гена и чувствительности определенных нуклеотидных последовательностей. Очевидно, что более крупные гены представляют более крупные мишени для мутации и обычно подвергаются изменениям чаще, чем гены меньшего размера. Так, гены, ответственные за развитие МДД, нейрофиброматоза или гемофилии А, очень большие и имеют высокую частоту мутаций, в отличие от маленьких или коротких генов. Кроме того, установлено, что мутациям более подвержены определенные нуклеотидные последовательности в цепи ДНК, так называемые **горячие точки**. Самый известный пример — последовательность из двух нуклеиновых оснований ЦГ. Частота мутаций в динуклеотидах ЦГ примерно в 15–20 раз выше, чем в других динуклеотидных последовательностях. Это связано с тем, что в этом динуклеотиде цитозин в основном представлен метилированным цитозином (метилцитозин). Такие динуклеотиды обозначают как цитозин–фосфат–гуанин (ЦфГ). Метилцитозин легко теряет аминогруппу, превращается в тимин, что приводит к замене цитозина на тимин, то есть происходит мутация (**рис. 3.4**). Горячие точки в виде динуклеотидов ЦГ идентифицированы в генах ряда болезней человека.

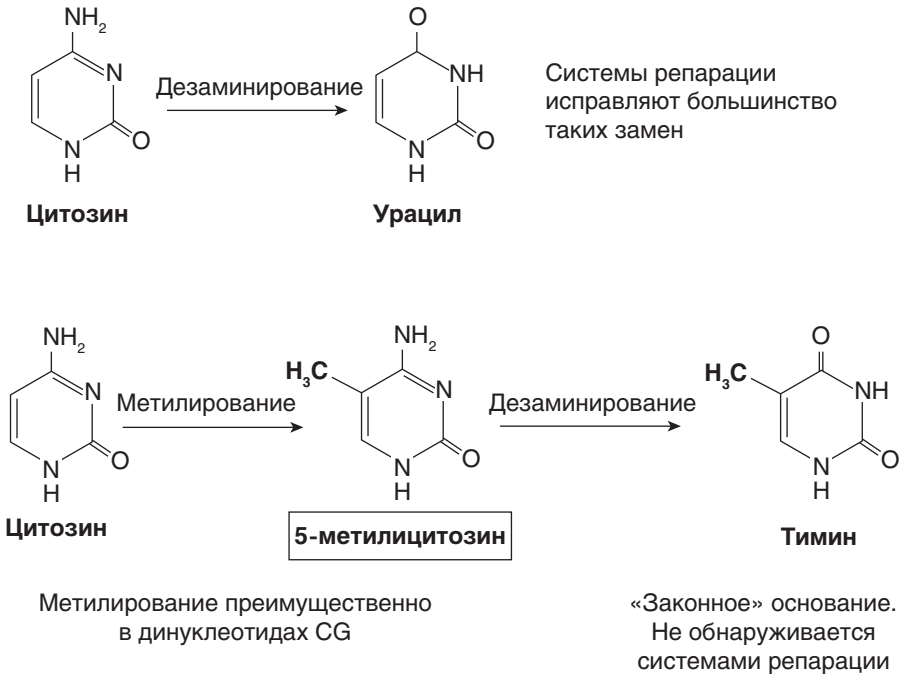


Рис. 3.4. В результате «спонтанного» дезаминарования метилированного цитозина возникает тимин, что приводит к мутации, закрепляемой при репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты

Частота спонтанных мутаций для некоторых заболеваний связана с возрастом родителей. Так, с увеличением возраста матери увеличивается частота хромосомных заболеваний (синдромы Дауна, Эдвардса). А с возрастом отца увеличивается частота точечных мутаций, что наблюдается при ахондроплазии, синдроме Марфана, нейрофиброматозе. Риск рождения детей с этими заболеваниями в несколько раз выше для отца старше 40 лет, чем для отца в возрасте 20 лет. Этот эффект отцовского возраста обычно объясняется тем фактом, что в течение жизни в ходе сперматогенеза происходит накопление ошибок репликации ДНК. Исследования по сравнению последовательностей геномов у родителей и потомков показали, что приблизительно 1–2 дополнительные мутации передаются с каждым дополнительным годом отцовского возраста.

Индукцированные мутации — это мутации, вызванные направленным воздействием факторов внешней или внутренней среды. Индуцированный мутационный процесс может быть контролируемым (например,

в эксперименте с целью изучения механизмов мутагенеза и его последствий) и неконтролируемым (например, в результате облучения при выбросе радиоактивных элементов в среду обитания).

Репарация (восстановление) дезоксирибонуклеиновой кислоты

Для защиты от повреждающих воздействий мутагенов и связанных с ними нарушений процесса репликации в процессе эволюции живых организмов выработались механизмы восстановления ДНК. В конце 40-х годов XX в. было обнаружено уменьшение повреждения биологических объектов, вызванное УФ-лучами, при последующем воздействии ярким видимым светом (световая репарация). Вскоре было установлено, что фотореактивация является фотохимическим процессом, протекающим с участием специального фермента и приводящим к расщеплению димеров тимина, образовавшихся в ДНК при воздействии УФ-излучения. В последующие годы было показано, что восстановление нормальной последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК осуществляется различными молекулярными процессами.

Среди механизмов репарации различают следующие:

- ▶ прямая;
- ▶ эксцизионная;
- ▶ SOS;
- ▶ рекомбинантная.

Примером **прямой** репарации является прямое химическое исправление повреждений. Для восстановления структуры ДНК при одонитевых разрывах может оказаться достаточно работы одного фермента — ДНК-лигазы (от англ. *ligate* — соединять). ДНК-лигазы — ферменты, катализирующие ковалентное сшивание цепей ДНК.

Одним из хорошо известных механизмов является **эксцизионная** репарация, сущность которой состоит в вырезании измененного основания и замещении его правильным основанием (определяемым по комплементарной цепи), приводя к восстановлению поврежденной ДНК. По-видимому, процессы репарации исправляют не менее 99% возникающих ошибок.

В восстановлении поврежденной ДНК участвуют несколько десятков ферментов. Поскольку восстановление нормальной структуры ДНК необходимо для точной репликации ДНК, дефекты ферментов в системах репарации могут нарушать точность репликации ДНК и таким образом приводить к развитию различных генетических заболеваний. Например, унаследованные мутации в генах, ответственных за репарацию ДНК, ведут к сохранению клеток с ошибками репликации и могут приводить к некоторым типам рака. Эксцизионная репарация нуклео-

тидов (ЭРН) необходима для удаления более крупных изменений спирали ДНК (например, димеров пиримидина); дефекты эксцизионного восстановления приводят к ряду заболеваний, одним из примеров которых является ПК.

Клинический пример

Пигментная ксеродерма (ПК) — болезнь нарушения репарации ДНК.

Неизбежным следствием воздействия УФ-излучения является образование в ДНК клеток кожи потенциально опасных пиримидиновых димеров. У здоровых людей высокоэффективная система ЭРН удаляет эти димеры. Среди лиц, страдающих редким аутосомно-рецессивным заболеванием ПК, эта система не работает должным образом, и возникающие в результате ошибки репликации ДНК приводят к замене пар оснований в клетках кожи. Кожные изменения появляются в первые 1–2 года жизни. У пациентов отмечаются сухая, чешуйчатая кожа (ксеродермия), аномальная пигментация кожи в виде веснушек и лентиго, ангиокератомы (рис. 3.5). В дальнейшем примерно к 10 годам появляются различные новообразования кожи. Все изменения кожи концентрируются на открытых местах. Тяжелые злокачественные новообразования могут возникнуть в возрасте до 20 лет. У 30% больных с ПК наблюдаются различные неврологические проявления. Для снижения риска поражений кожи пациентам рекомендовано избегать источников УФ-излучения (например, солнечного света). Новообразования удаляют хирургическим путем.



Рис. 3.5. Кожные поражения при пигментной ксеродерме

Система ЭРН контролируется как минимум 28 различными генами, и мутации в семи из этих генов могут привести к ПК.

Эти гены кодируют следующие ферменты:

- ▶ **хеликазы** — ферменты, раскручивающие двухцепочечную спираль ДНК;
- ▶ **эндонуклеазу**, разрезающую ДНК в месте димера;
- ▶ **экзонуклеазу**, удаляющую димер;

- ▶ **полимеразу**, которая осуществляет синтез дефектного участка ДНК (используя комплементарную цепь ДНК в качестве матрицы);
- ▶ **лигазу**, которая соединяет исправленную часть ДНК с исходной цепью.

Следует подчеркнуть, что для развития болезни необходимо наличие герминальной мутации гена системы ЭРН, а также последующие соматические мутации генов в клетках кожи. Некоторые из этих соматических мутаций могут влиять на гены, способствующие развитию рака, что приводит к образованию опухолей.

Помимо ПК, к заболеваниям, возникающим в результате дефектов различных механизмов репарации ДНК, относятся синдром Коккейна, анемия Фанкони, синдром Блума, атаксия–телеангиэктазия.

Клиническое значение генных мутаций

Многие изменения в молекулярной структуре генов вызывают изменение фенотипа как следствие нарушения функции гена. В этом случае мы говорим о **патогенных мутациях**. Вместе с тем некоторые генетические изменения (варианты) не приводят к заметным клиническим эффектам. Так, изменения нуклеотида в кодоне не изменяют аминокислотную последовательность синтезируемого белка из-за вырожденности генетического кода. Предполагают, что эти изменения не окажут заметного влияния на структуру или функцию этого белка. Кроме того, варианты последовательности ДНК могут происходить в некодирующей области гена, то есть в интронном участке гена, и не должны приводить к изменениям на фенотипическом уровне. Однако недавние исследования показали, что это не всегда так. Некоторые изменения в интронной области, хотя и не изменяют кодирующую последовательность, могут приводить к изменению сайтов сплайсинга и, таким образом, — к неблагоприятным фенотипическим последствиям. В некоторых случаях изменение в молекуле ДНК лишь незначительно влияет на функцию гена, не вызывает клинически значимых эффектов. Если генетическое изменение (мутация) не вызывает фенотипических проявлений, то подобные изменения называют **доброкачественным вариантом**.

По окончании молекулярно-генетического исследования образцов ДНК больного в письменном заключении лаборатории сообщают о том, что:

- ▶ выявлена нормальная последовательность;
- ▶ выявлен генетический вариант, известный как патогенная (вызывающая заболевания) мутация;
- ▶ изменение, известное как доброкачественный вариант;
- ▶ вариант неопределенного/неизвестного значения.

Если в ходе диагностического исследования у пациента выявлен любой из перечисленных генетических вариантов, то врач при интерпретации полученных результатов опирается на особенности клинических проявлений заболевания у конкретного пациента, на собственный опыт работы и опыт коллег, а также на информацию, представленную в медицинской литературе и интернет-источниках.

Генетические варианты на уровне дезоксирибонуклеиновой кислоты

Каждая гаплоидная последовательность ДНК человека отличается от гаплоидной последовательности другого человека по крайней мере на 3–4 млн п.н. ДНК, что составляет одно различие по паре оснований на каждые 1000 п.н. Ранее для выявления различий использовались методы анализа групп крови и электрофорез белков, которые могли выявить несколько сотен полиморфизмов, что составляет малую долю всех вариаций ДНК человека. Молекулярные методы, разработанные в последние два десятилетия XX в., позволили обнаружить миллионы новых полиморфизмов на уровне ДНК. Эти методы обнаружения вариантов ДНК привели к переосмыслению некоторых научных концепций генетики и значительно обогатили и повысили возможности медицинской генетики.

Однонуклеотидные полиморфизмы. Самый распространенный и многочисленный тип генетических вариантов в геноме человека — однонуклеотидные полиморфизмы (SNP, от англ. single nucleotide polymorphisms), отличающиеся одной парой оснований в конкретном положении в геноме. У одного человека может быть пара оснований Г–Ц в данном положении, а у другого — пара оснований А–Т. SNP в большинстве случаев не имеют никакого отношения к возникновению заболеваний у человека, однако в некоторых случаях, когда они встречаются в функциональных последовательностях ДНК, могут быть связаны с наследственными заболеваниями. SNP выявляются с помощью микроматриц и прямого секвенирования, которые будут обсуждаться в следующих главах.

Полиморфизмы tandemных повторов. Подавляющее большинство SNP имеет только два возможных аллеля, что ограничивает возможности выявления генетического разнообразия. Больше разнообразия в одном локусе можно наблюдать, если локус имел много аллелей. Такое разнообразие наблюдается в микросателлитной и минисателлитной ДНК. Как было сказано в **главе 2**, микросателлиты и минисателлиты — это области, в которых одна и та же последовательность ДНК повторяется несколько раз в тандеме. Микросателлиты — это повторяющиеся фрагменты ДНК длиной от 1 до 10 п.н., которые называются короткими tandemными повторами (STR, от англ. short tandem repeats), тогда как минисателлиты содержат более длинные повторяющиеся единицы. Количество повторяющихся единиц в каждом регионе

существенно меняется от человека к человеку; конкретная область может иметь как 2–3 повтора, так и 20 и более. Следовательно, эти полиморфизмы обнаруживают высокую степень генетической изменчивости. Более 1 млн STR распределены по всему геному человека. STR легко анализировать с помощью ПЦР. STR широко используют в популяционно-генетических исследованиях, для картирования генов, в судебной медицине.

Инсерции, делеции и варианты числа копий (CNV, от англ. copy number variation)

В геноме человека присутствуют участки ДНК, количество копий которых варьирует от человека к человеку.

Особый класс генетических вариаций представлен **инделами**, вызванными вставками (insertion) или потерями (deletion) одного или нескольких нуклеотидов в ДНК (insertion/deletion), размеры которых не превышают 50 п.н. Полагают, что короткие инсерции/делеции возникают в результате проскальзывания ДНК-полимеразы относительно матрицы. Таким образом, определенный участок ДНК будет либо пропущен (делеция), либо реплицирован дважды (инсерция). Инделы, в отличие от STR, не встречаются в tandemных копиях. В среднем геном каждого человека содержит примерно 600 000 инделов, большинство из которых имеет размер менее 10 п.н. Для более длинных инделов одним из механизмов образования является неравный кроссинговер. Инсерции или делеции в белок-кодирующей последовательности ДНК являются вредоносными мутациями. Когда размер индела не кратен трем нуклеотидам, это приводит к сдвигу рамки считывания и образованию нового стоп-кодона ниже мутации.

Крупные структурные варианты размером более 50 п.н. могут достигать размера целых хромосом. Важным классом структурных вариантов являются CNV, обычно определяемые как последовательности ДНК, превышающие 500–1000 п.н. CNV могут присутствовать в гаплоидном геноме в количестве от нуля до нескольких десятков копий, и каждый человек является гетерозиготным по крайней мере по 100 CNV (то есть они унаследовали разное количество копий от матери и от отца). Хотя CNV гораздо менее многочисленны, чем SNP, их индивидуальный размер означает, что они составляют по крайней мере несколько миллионов различий пар оснований между двумя гаплоидными последовательностями ДНК (примерно столько же, сколько SNP). Было показано, что некоторые CNV связаны с наследственными заболеваниями, а также с ответом на определенные терапевтические препараты.

Обнаружение мутаций или полиморфизмов часто является решающим этапом в понимании того, как ген вызывает конкретное заболевание. В настоящее время разработаны эффективные методы выявления вари-

ций последовательности ДНК, результаты которого способны обеспечить строго персонализированный подход к диагностике, лечению и медицинскому сопровождению пациентов.

ВОПРОСЫ

1. Какое утверждение относительно мутаций является правильным:
 - а) мутации — крайне редкие события;
 - б) мутации происходят со скоростью, равномерно распределенной по геному;
 - в) спонтанные мутации обычно более серьезны, чем индуцированные мутации;
 - г) поскольку мутации затрагивают ДНК, терапия невозможна;
 - д) мутации могут возникать как в зародышевых, так и в соматических клетках.
2. Какая из мутаций не относится к геномным мутациям:
 - а) триплоидия;
 - б) полиплоидия;
 - в) трисомия;
 - г) реципрокная транслокация;
 - д) моносомия.
3. Агенты, которые, как известно, вызывают мутации (мутагены):
 - а) часто являются также и канцерогенами (то есть вызывают рак);
 - б) не могут быть тератогенами (то есть вызывать врожденные пороки развития, ВПР);
 - в) в основном созданы человеком (то есть не встречаются в природе);
 - г) обычно неизбежны.
4. Приведите примеры болезней, вызванных динамическими мутациями.
5. Объясните феномен премутации на примере экспансии CGG в гене *FMRI*.
6. Существуют ли принципиальные различия между механизмами спонтанного и индуцированного мутационного процесса?
7. Мутации факторов транскрипции, миссенс-мутации, как правило, приводят к менее тяжелой патологии в сравнении с нонсенс- или фреймшифт-мутациями. Приведите пример и дайте объяснение.