

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА С ОСНОВАМИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

**УЧЕБНИК
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ УЧИЛИЩ И КОЛЛЕДЖЕЙ**

3-е издание, стереотипное

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет) в качестве учебника
для студентов учреждений среднего профессионального образования,
обучающихся по специальности 31.02.01 «Лечебное дело»
по ОП.05 «Генетика человека с основами медицинской генетики»;
специальностям 32.02.01 «Акушерское дело», 33.02.01 «Фармация»,
34.02.01 «Сестринское дело» по ОП.04 «Генетика человека
с основами медицинской генетики»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Список сокращений.....	6
Введение.....	8
Часть 1. Общие вопросы.....	19
Тема 1. Носители наследственной информации. Основные генетические процессы в клетках.	21
Тема 2. Закономерности наследования. Взаимодействие генов	34
Тема 3. Наследственность и изменчивость	45
Тема 4. Мутации и мутагенные факторы	56
Тема 5. Наследственность и среда	68
Часть 2. Наследственные болезни человека.....	77
Тема 1. Принципы классификации наследственных болезней.....	79
Тема 2. Хромосомные болезни.....	84
Тема 3. Генные болезни	93
Тема 4. Мультифакториальные болезни	104
Тема 5. Другие формы генетической патологии.....	109
Тема 6. Понятие о тератологии. Врожденные пороки и малые аномалии развития	122
Тема 7. Наследственные заболевания отдельных органов и систем.....	131
Часть 3. Медико-генетическое консультирование.....	143
Тема 1. Основные методы изучения наследственности человека. Клинико- генеалогический метод	145

Приложение	163
Лабораторные методы диагностики	
наследственных болезней	165
Глоссарий.....	184
Литература	191

НОСИТЕЛИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ. ОСНОВНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В КЛЕТКАХ

Все живые организмы состоят из клеток. Эволюция пошла двумя путями, создав организмы, не обладающие типичным клеточным ядром и хромосомным аппаратом (прокариоты), и имеющие ядро (эукариоты). К прокариотам относят бактерии и сине-зеленые водоросли. Все остальные живые организмы относятся к эукариотическим. В ядре клетки локализованы молекулы ДНК. Ядро погружено в цитоплазму. В цитоплазме содержатся образования, называемые органеллами, они выполняют различные функции. Например, митохондрии называют энергетическими станциями клетки. В них происходят химические реакции, которые обеспечивают энергетические циклы в клетках. На рибосомах происходит синтез белка (рис. 1.1, см. цв. вклейку).

Организм человека состоит из 10^{15} клеток. Они образуют около 300 типов тканей, из которых состоят органы и системы. Однако именно клетка является важнейшей структурной и функциональной единицей, той ареной, на которой разыгрываются события, имеющие значение для судьбы организма в целом.

Основной строительный материал, из которого состоят клетки и ткани, — белки. У них

есть еще одна важная функция — они являются катализаторами, ускоряющими биохимические процессы, тот самый обмен, который является основным свойством жизни.

В организме человека около сотни тысяч белков. Но подобно тому, как здания самых причудливых архитектурных форм можно построить из небольшого числа разновидностей строительных материалов, так и все многообразие белков состоит всего из 20 аминокислот. Большинство белков у человека состоит из 2 тыс аминокислотных остатков, однако известны и цепи, включающие до 5 тыс остатков.

Информация о том, какие «кирпичики» и в каком порядке должны расположиться в длинной молекуле, закодирована в ДНК.

ДНК представляет собой длинную закрученную в двойную спираль молекулу — последовательность нуклеотидов, каждый из которых содержит остаток фосфорной кислоты, сахар (дезоксирибозу) и одно из четырех азотистых оснований. Азотистые основания обозначают буквами А (аденин), Т (тимин), Г (гуанин) и Ц (цитозин).

Их строение таково, что они могут располагаться друг против друга только строго определенным образом: $A=T$ и $G \equiv C$, т.е. возможно существование только двух типов пар нуклеотидов. Образование пар нуклеотидов происходит в соответствии с принципом комплементарности (рис. 1.2, см. цв. вклейку).

Каждые три нуклеотида образуют кодон (триплет) — единицу генетического кода, который обычно кодирует включение одной аминокислоты. Последовательность кодонов в гене определяет последовательность аминокислот в полипептидной цепи белка, кодируемого этим геном (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Генетический код

Название аминокислоты	Соответствующие кодоны (триплеты)
Аланин	ГЦУ, ГЦЦ, ГЦА, ГЦГ
Аргинин	ЦГУ, ЦГЦ, ЦГА, ЦГГ, АГА, АГГ
Аспарагин	ААУ, ААЦ
Аспарагиновая кислота	ГАУ, ГАЦ
Валин	ГУУ, ГУЦ, ГУА, ГУГ

Окончание табл. 1.1

Название аминокислоты	Соответствующие кодоны (триплеты)
Гистидин	ЦАУ, ЦАЦ
Глицин	ГГУ, ГГЦ, ГГА, ГГГ
Глутамин	ЦАА, ЦАГ
Глутаминовая кислота	ГАА, ГАГ
Изолейцин	АУУ, АУЦ, АУА
Лейцин	ЦУУ, ЦУЦ, ЦУА, ЦУГ, УУА, УУГ
Лизин	ААА, ААГ
Метионин	АУГ
Пролин	ЦЦУ, ЦЦЦ, ЦЦА, ЦЦГ
Серин	УЦУ, УЦЦ, УЦА, УЦГ, АГУ, АГЦ
Тирозин	УАУ, УАЦ
Треонин	АЦУ, АЦЦ, АЦА, АЦГ
Триптофан	УГГ
Фенилаланин	УУУ, УУЦ
Цистеин	УГШУ, УГЦ
Начало синтеза	АУГ
Стоп-сигнал	УАА, УАГ, УГА

В настоящее время триплетный код полностью расшифрован и изучены его свойства: триплетность — сочетание трех нуклеотидов указывает «имя» одной аминокислоты; непрерывность — между триплетами нет знаков препинания, т.е. информация считывается непрерывно; неперекрываемость — один и тот же нуклеотид не может входить одновременно в состав двух или более триплетов; однозначность — определенный кодон соответствует только одной аминокислоте; вырожденность (избыточность) — одной и той же

аминокислоте может соответствовать несколько кодонов; универсальность — генетический код работает одинаково в организмах разного уровня сложности — от вирусов до человека.

Ген — ключевое понятие в генетике. Ген — участок молекулы ДНК, кодирующий либо последовательность аминокислот в белке, либо разные виды молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК), участвующие в синтезе белка.

Место расположения гена в хромосоме называют локусом. На самом же деле как сумма кодирующих последовательностей ген занимает лишь часть локуса. Гены состоят из кодирующих участков (экзонов), разделенных некодирующими (интронами). Кроме того, присутствуют небольшие регуляторные участки.

Рассмотрим, как происходит синтез белка.

Сначала информацию надо считать. На этом этапе двойная молекула ДНК расплетается, и на одной из ее нитей синтезируется нить молекулы РНК. Она отличается от ДНК тем, что состоит из одной нити, имеет другой углеводный остаток — рибозу, а азотистое основание тимин (Т) заменено в ней на урацил (У). Этот процесс называют транскрипцией (от лат. *transcription* — переписывание).

Синтезированная молекула матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) подвергается дополнительным превращениям (рис. 1.3, см. цв. вклейку). В большинстве случаев исходная молекула мРНК разрезается на отдельные фрагменты. Одни фрагменты — интроны — расщепляются до нуклеотидов, а другие — экзоны — сшиваются в зрелую мРНК. Процесс соединения экзонов «без узелков» называют сплайсингом. Таким образом происходит процессинг (созревание) — образование молекул мРНК, представляющих непрерывную последовательность нуклеотидов, комплементарную только экзонам.

Далее молекулы мРНК выходят из ядра в цитоплазму и соединяются с рибосомами, где происходит процесс трансляции. Трансляция заключается в синтезе полипептидной цепи в соответствии с информацией, закодированной в мРНК.

Полностью процесс передачи генетической информации от ДНК с помощью РНК к белкам называют экспрессией (работой) гена (рис. 1.4, см. цв. вклейку).

Последовательность матричных реакций при биосинтезе белков можно представить в виде схемы.

Нетранскрибируемая цепь ДНК	А	Т	Г	Г	Г	Ц	Т	А	Т
Транскрибируемая цепь ДНК	Т	А	Ц	Ц	Ц	Г	А	Т	А
Транскрипция ДНК	↓			↓			↓		
Кодоны мРНК	А	У	Г	Г	Г	Ц	У	А	У
Трансляция мРНК	↓			↓			↓		
Антикодоны тРНК	У	А	Ц	Ц	Ц	Г	А	У	А
Аминокислоты белка	Метионин			Глицин			Тирозин		

Общее число генов у человека превышает 30 тыс. Долгое время считали, что один ген соответствует одной молекуле белка (центральная догма молекулярной биологии). Однако затем было показано, что одну белковую молекулу могут кодировать два и более генов. А после завершения программы «Геном человека» оказалось, что один ген может кодировать несколько белковых молекул благодаря сложным механизмам регуляции.

Ген определяет признак. Признак — фенотипическое проявление гена, фактора внешней среды или их совместного действия, единица какой-то дискретности человека, по которой один организм отличается от другого (цвет глаз, масса тела, группа крови и т.д.). Признаки делятся на нормальные (проявляющиеся в пределах установленных для них границ) и патологические, выходящие за границы, либо новые. Патологические признаки — симптомы.

Совокупность признаков данного организма называют фенотипом. Так же, как и признак, фенотип может быть нормальным и патологическим. Если речь идет о совокупности нормальных признаков — это нормальный фенотип. Патологический фенотип — совокупность определенных патологических признаков, выявляемых у данного индивида на фоне других нормальных признаков. Патологический фенотип определяется еще как болезнь или синдром. В настоящее время число известных врачам наследственных болезней человека насчитывает несколько тысяч.

Совокупность генов организма, проявляющихся фенотипически, называют генотипом.

Следует различать понятия генотип и геном. Геном — общее количество ДНК в гаплоидном наборе (это понятие определяется далее

в этой главе) хромосом, т.е. вся ДНК. Геном человека содержит более 3 млрд пар нуклеотидов (п.н.), и лишь небольшую часть этого количества составляют гены. У человека некодирующая «молчащая» ДНК составляет примерно $\frac{3}{4}$ генома, а гены распределены в негеномной ДНК, по образному выражению, как острова в океане. До сих пор роль негеномной ДНК остается загадкой.

Совокупность генотипов всех особей популяции называют генофондом популяции.

Установлено, что одной хромосоме соответствует одна молекула ДНК. В ядрах эукариотических клеток комплекс молекул ДНК с особыми белковыми молекулами (гистонами) называется хроматином.

Общая длина всей ДНК в клетке человека составляет почти 2 м. Эти длинные нити должны уместиться в ядре клетки диаметром несколько микрон, да еще потом и поделиться на две дочерние клетки. Для того чтобы это было возможно, существуют специальные механизмы компактизации. Представим себе, что в корзинке у вязальщицы должны уместиться нитки. Для этого их необходимо сматывать в мотки и клубки. Молекулы ДНК наматываются на гистоновую основу, образуя «клубочки», которые называют нуклеосомами. Это обеспечивает компактизацию хроматина в 6—7 раз. Еще в 40 раз компактнее хромосомы становятся, когда нуклеосомы закручиваются в спираль. Дальнейшее уплотнение может происходить за счет образования петель вдоль хроматина. Еще большее увеличение компактизации ведет к переходу хроматина в неактивное состояние. Происходит спирализация молекул и появление плотных, видимых в световой микроскоп образований — хромомер — одних из промежуточных уровней компактизации хроматина.

Компактизованный хроматин представляет собой гетерохроматин, декомпактизованный — эухроматин. Степень компактизации хроматина отражает его функциональное состояние. Гетерохроматиновые участки функционально менее активны, чем эухроматиновые, в которых сосредоточена большая часть генов. Нить хромосомы неоднородна по всей длине. При специальной обработке эухроматические и гетерохроматические районы окрашиваются с разной интенсивностью, образуя чередование светлых и темных полосок разной ширины. Набор этих полосок (бэндов) специфичен для каждой хромосомы, что позволяет не просто распределить хромосомы по группам, но и присвоить каждой из них свой номер.

Чем более диффузен хроматин интерфазного ядра, тем активнее в нем проходят синтетические процессы. Снижение уровня синтеза ДНК и РНК в клетках обычно сопровождается увеличением количества компактизованного хроматина. Максимально компактизован хроматин во время митоза, когда его обнаруживают в виде плотных телец — хромосом.

Каждая хромосома имеет первичную перетяжку, называемую центромерой. Положение центромеры является строго фиксированным для каждой хромосомы и определяет ее форму (табл. 1.2; рис. 1.5, см. цв. вклейку).

Различают три типа строения хромосом:

- акроцентрические (хромосомы с очень коротким, почти незаметным вторым плечом);
- субметацентрические (с плечами неравной длины);
- метацентрические (Х-образные хромосомы, обладающие плечами равной длины).

Таблица 1.2. Содержание ДНК и положение центромеры в хромосомах

Номер хромосомы	Относительное количество ДНК, %	Отношение размера длинного плеча к длине всей хромосомы
1	4,32	0,51
2	4,22	0,61
3	3,49	0,53
4	3,34	0,72
5	3,20	0,73
6	3,02	0,65
7	2,77	0,61
X	2,70	0,62
8	2,55	0,67
9	2,37	0,65
10	2,33	0,69
11	2,38	0,59
12	2,35	0,72

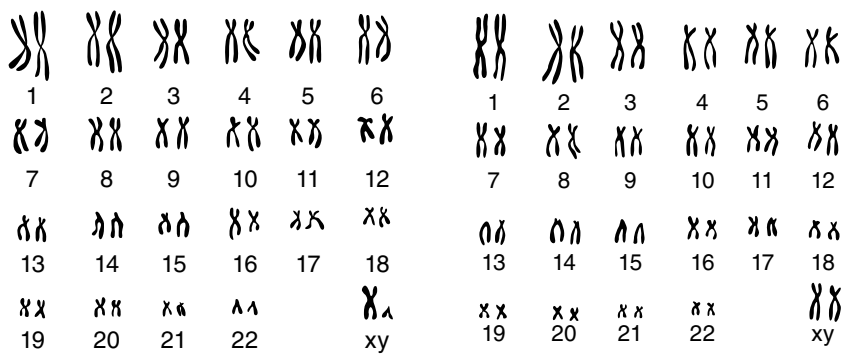
Номер хромосомы	Относительное количество ДНК, %	Отношение размера длинного плеча к длине всей хромосомы
13	1,86	0,85
14	1,80	0,85
15	1,69	0,84
16	1,55	0,60
17	1,49	0,68
18	1,40	0,75
19	1,08	0,55
20	1,20	0,55
21	0,82	0,76
22	0,86	0,77
Y	0,92	0,76

Каждый вид имеет строго определенное количество хромосом определенной структуры, и любое отклонение представляет собой мутацию. Определенный набор хромосом (количество, размеры, структура) у особей одного вида представляет кариотип (рис. 1.6).

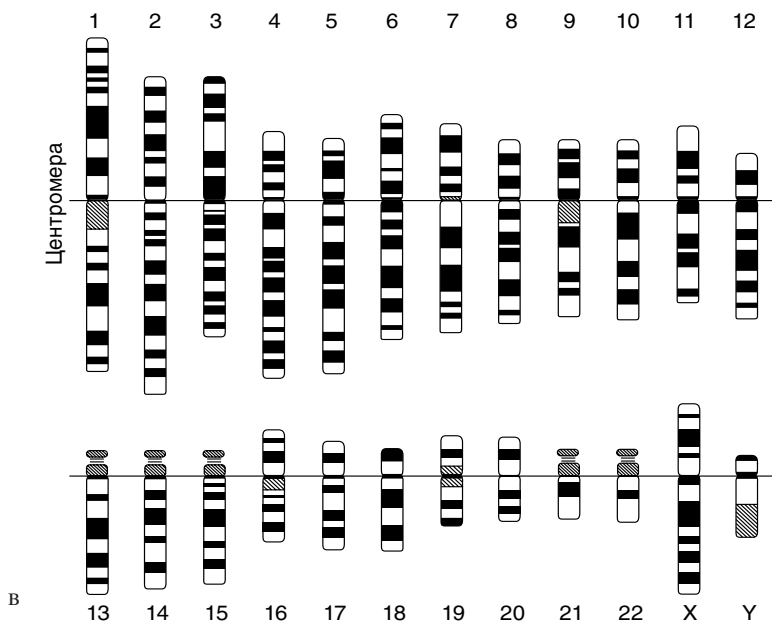
Хромосомный набор соматических клеток человека состоит из 46 хромосом, образующих пары. 22 пары состоят из хромосом, называемых аутосомами. Хромосомы 23-й пары бывают двух видов. Крупная хромосома, напоминающая по структуре букву «X», так и называется — X-хромосома. Более мелкая, со смещенной центромерой, напоминает букву «Y» и называется, соответственно, Y-хромосома. Именно эти хромосомы определяют пол, поэтому их называют половыми хромосомами (гетерохромосомами). Женские клетки в норме содержат две X-хромосомы, а мужские — одну X- и одну Y-хромосому.

Существуют определенные правила обозначения кариотипа. Сначала указывают общее число хромосом, затем — какие половые хромосомы входят в хромосомный набор. Далее перечисляют, какие отклонения от нормы встречаются у данного индивидуума.

б



а



в

Рис. 1.6. Нормальные кариотипы человека: а — мужской; б — женский; в — схематическое изображение при дифференциальной окраске

Так, нормальный кариотип женщины будет записан как 46, XX; нормальный кариотип мужчины — 46, XY. Если в клетках, например, присутствует лишняя хромосома (при синдроме Дауна — хромосома 21), кариотип будет записан следующим образом: 47, XX, +21 (для женщины) или 47, XY, +21 (для мужчины).

Однако не вся ДНК клеток входит в состав хромосом. Часть генетического материала (примерно 5%) локализована в митохондриях и называется митохондриальной ДНК. С нарушениями митохондриальной ДНК связаны некоторые наследственные болезни человека.

Во всех клетках многоклеточного организма количество хромосом из поколения в поколение не изменяется. Это постоянство обеспечивает митотическое деление клеток (митоз). Соответственно, цикл делящейся клетки называют митотическим циклом. Но перед тем как произойдет деление, количество генетического материала должно удвоиться (рис. 1.7, см. цв. вклейку). На некоторое время двойная спираль расплетается, и на каждой нити, как на матрице согласно принципу комплементарности, синтезируется точная ее копия (редупликация молекулы). Стадию митотического цикла, на которой осуществляется синтез ДНК, называют S-фазой (от слова «синтез»). Предшествующую ему стадию называют G_1 -фазой, а последующую — G_2 -фазой. Вместе G_1 , S, G_2 составляют интерфазу — промежуток между двумя клеточными делениями (митозами). Если клетки не делятся и находятся в состоянии покоя, говорят, что они находятся в G_0 -фазе; после стимуляции они могут начать делиться и перейдут в G_1 -фазу.

Одна нить ДНК в хромосоме называется хроматидой. Таким образом, до синтеза ДНК, в G_1 , каждая хромосома состоит из одной хроматиды. В S-фазе происходит удвоение количества ДНК, и в G_2 каждая хромосома состоит уже из двух хроматид.

Митоз, в свою очередь, условно разделяют на 4 фазы (рис. 1.8, см. цв. вклейку).

I. Профаза (первая фаза деления). Двуххроматидные хромосомы спирализуются, ядрышки растворяются, центриоли расходятся, ядерная оболочка растворяется, образуются нити веретена деления.

II. Метафаза (фаза скопления хромосом). Нити веретена деления присоединяются к центромерам хромосом, двуххроматидные хромосомы сосредотачиваются на экваторе клетки.

III. Анафаза (фаза расхождения хромосом). Центромеры делятся, однохроматидные хромосомы растягиваются нитями веретена деления к полюсам клетки.

IV. Телофаза (фаза окончания деления). Однохроматидные хромосомы деспирализуются, сформировывается ядрышко, восстанавливается ядерная оболочка, на экваторе начинает закладываться перегородка между клетками, растворяются нити веретена деления.

Сложнее происходит процесс образования половых клеток. Для зарождения новой жизни необходимо слияние двух родительских клеток, называемых гаметами — яйцеклетки и сперматозоида. После их слияния образуется зигота, из которой развивается организм.

Процесс, приводящий к образованию гамет, называется мейозом и состоит из двух последовательных процессов деления. Мейотические деления называют, соответственно, первым и вторым. Каждое из них, подобно митотическому делению, проходит те же фазы, что и при митотическом делении — профазу, метафазу, анафазу и телофазу. При втором делении не происходит удвоения генетического материала, а каждая из дочерних клеток (гамет) получает лишь одну из двух парных гомологичных хромосом. Таким образом, число хромосом в гаметах у человека составляет 23, и такой набор называют гаплоидным набором. После слияния гамет образуется зигота с диплоидным набором, содержащим 46 хромосом.

В профазе первого митоза происходит очень важный процесс обмена генетическим материалом, называемый кроссинговером (рис. 1.9, см. цв. вклейку). Он заключается в том, что гомологичные хромосомы (напомним, что каждая из них состоит из двух хроматид) сходятся (конъюгируют) и образуют структуры из четырех хроматид. Далее происходит обмен участками между гомологичными хроматидами. Места обмена называют хиазмами: при последующем расхождении хромосом они остаются некоторое время связаны в точках, где произошел кроссинговер, морфологически это напоминает букву «X», что и отражено в названии. У человека на хромосомный набор приходится от 35 до 66 хиазм (и даже до 100 у женщин). Насколько важен этот процесс, говорит тот факт, что у женщин профазы I-го мейоза активно протекает в течение нескольких месяцев в период внутриутробного развития, а полностью заканчивается только к моменту овуляции уже в половозрелом возрасте, а у мужчин длится 20—25 сут.

Этот механизм играет важную роль в формировании генетической изменчивости. Если бы не было кроссинговера, генетический материал передавался бы в полном объеме от бабушек и дедушек внукам. Однако кроссинговер может и не произойти. Гаметы, в которые попали хроматиды, не претерпевшие кроссинговер, называют некроссоверными (их обычно больше); гаметы, в которые попали претерпевшие кроссинговер хроматиды, называют кроссоверными.

Нормальный женский кариотип — 46, XX, поэтому в женской гамете (яйцеклетке) всегда присутствует только X-хромосома. А вот мужские гаметы (сперматозоиды), из-за того что кариотип нормального мужчины — 46, XY, могут нести любую из половых хромосом: как X, так и Y. Пол будущего ребенка зависит от того, какой сперматозоид будет участвовать в формировании зиготы (рис. 1.10, см. цв. вклейку). Таким образом, именно отцы определяют, кто у них родится — сын или дочь.