

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Под редакцией академика РАМН Н.П. Бочкова

УЧЕБНИК ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ УЧИЛИЩ И КОЛЛЕДЖЕЙ

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебника для студентов
медицинских училищ и колледжей



Москва

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

2014

УДК 575
ББК 52.5
М42

Авторы:

Н.П. Бочков, А.Ю. Асанов, Н.А. Жученко, Т.И. Субботина, М.Г. Филиппова, Т.В. Филиппова.

Рецензенты:

С.И. Козлова — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской генетики РМАПО;

А.К. Хетагурова — проф., директор Медицинского колледжа РАМН.

М42 **Медицинская генетика** : учебник / под ред. Н. П. Бочкова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 224 с. : ил.
ISBN 978-5-9704-2986-0

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

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

Учебник предназначен студентам медицинских училищ и колледжей.

УДК 575
ББК 52.5

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2014
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014
ISBN 978-5-9704-2986-0 © ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	6
Введение	8
Контрольные вопросы и задания.....	13
ГЛАВА 1. Цитологические основы наследственности.....	14
1.1. Строение и функции клетки	14
1.2. Строение и функции хромосом. Кариотип человека.....	18
1.3. Генетические механизмы преемственности наследственных свойств — деление клеток.....	25
1.3.1. Митоз	25
1.3.2. Мейоз	28
Контрольные вопросы и задания.....	33
ГЛАВА 2. Химические основы наследственности.....	34
2.1. Введение.....	34
2.2. Химическое строение нуклеиновых кислот.....	35
2.3. Функции нуклеиновых кислот.....	39
2.3.1. Сохранение информации от поколения к поколению	40
2.3.2. Гены и их структура.....	42
2.3.3. Реализация генетической информации	43
2.3.4. Генетический код и его свойства	46
Контрольные вопросы и задания	47
ГЛАВА 3. Гены в семьях. Закономерности наследования признаков	49
3.1. Законы наследования	49
3.2. Взаимодействие генов.....	54
3.2.1. Взаимодействие аллельных генов.....	54
3.2.2. Взаимодействие неаллельных генов.....	55
3.2.3. Плейотропное действие генов.....	57
3.2.4. Пенетрантность и экспрессивность	58
3.3. Хромосомная теория наследственности	59
3.4. Хромосомные карты человека.....	62
3.5. Генеалогический метод как специфический метод изучения наследственности человека.....	64
3.5.1. Описание клинико-генеалогического метода	64
3.5.2. Гены в семьях. Критерии типов наследования	70
3.5.3. Неменделеевское наследование	80
Контрольные вопросы и задания.....	87

ГЛАВА 4. Изменчивость	88
4.1. Типы изменчивости	88
4.1.1. Ненаследственная изменчивость	89
4.1.2. Наследственная изменчивость.....	91
Контрольные вопросы и задания	96
ГЛАВА 5. Гены в популяциях	98
5.1. Частоты генов	98
5.1.1. Частоты генотипов и частоты генов.....	99
5.1.2. Частоты генов в поколении потомков. Закон Харди–Вайнберга.....	101
5.2. Процессы, нарушающие равновесие частот генов в популяциях человека.....	103
5.2.1. Естественный отбор.....	104
5.2.2. Мутационный процесс	104
5.2.3. Миграции населения.....	105
5.2.4. Дрейф генов.....	105
5.2.5. Близкородственные браки	106
5.3. Генетический полиморфизм популяций как основа наследственной предрасположенности	109
Контрольные вопросы и задания.....	111
ГЛАВА 6. Наследственность и патология	113
6.1. Классификация наследственной патологии	113
6.2. Особенности клинических проявлений наследственной патологии	113
6.3. Генные болезни.....	115
6.3.1. Аутосомно-доминантные заболевания.....	117
6.3.2. Аутосомно-рецессивные заболевания.....	122
6.3.3. Х-сцепленные рецессивные заболевания.....	130
6.4. Хромосомные болезни.....	133
6.4.1. Аутосомные трисомии	135
6.4.2. Полисомии по половым хромосомам	142
6.4.3. Синдромы частичных моносомий.....	147
6.5. Болезни с наследственным предрасположением.....	149
6.5.1. Роль генотипа и среды в проявлении признаков.....	149
6.5.2. Доказательства роли наследственности в возникновении широко распространенных заболеваний.....	151
6.5.3. Особенности болезней с наследственным предрасположением	152
6.5.4. Близнецовый метод в генетике человека.....	157

6.6. Принципы лечения больных с наследственной патологией	160
6.6.1. Симптоматическое лечение.....	160
6.6.2. Патогенетическое лечение	161
6.6.3. Этиологическое лечение.....	161
6.6.4. Хирургическое лечение	162
6.7. Фармакогенетика	162
Контрольные вопросы и задания.....	167
ГЛАВА 7. Диагностика наследственных болезней.....	168
7.1. Принципы клинической диагностики.....	168
7.2. Лабораторные методы диагностики наследственных болезней	171
7.2.1. Цитогенетические методы.....	172
7.2.2. Биохимические методы	183
7.2.3. Молекулярно-генетические методы	187
7.2.3.1. Прямая ДНК-диагностика.....	188
7.2.3.2. Косвенная ДНК-диагностика	191
Контрольные вопросы и задания	194
ГЛАВА 8. Профилактика наследственной патологии	195
8.1. Обоснование профилактики.....	195
8.2. Виды профилактики	196
8.3. Организационные формы профилактики	197
8.3.1. Медико-генетическое консультирование.....	198
8.3.2. Пренатальная диагностика	199
8.3.3. Преимплантационная диагностика	201
8.3.4. Неонатальный скрининг наследственных болезней обмена	202
8.3.5. Периконцепционная профилактика	204
8.4. Значение профилактики наследственных болезней	205
Контрольные вопросы и задания	205
ГЛАВА 9. Правовые и этические вопросы медицинской генетики	207
Контрольные вопросы и задания	213
Словарь генетических терминов	214
Список литературы	224

Глава 1

Цитологические основы наследственности

1.1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ КЛЕТКИ

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

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

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

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

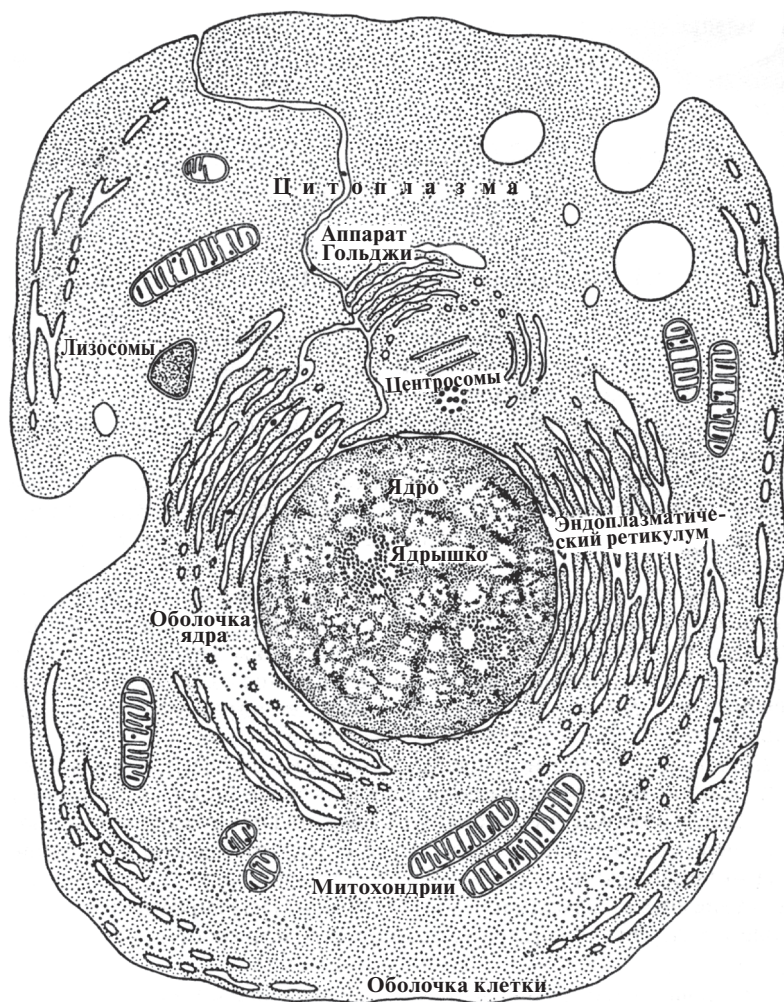


Рис. 1.1. Строение клетки эукариот

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ХРОМОСОМ. КАРИОТИП ЧЕЛОВЕКА

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

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

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

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

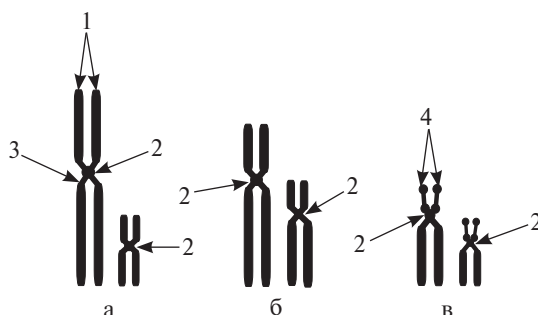


Рис. 1.2. Схематический рисунок типов хромосом человека на стадии метафазы: а — метацентрические (1-я и 16-я хромосома); б — субметацентрические (2-я и 7-я хромосома); в — акроцентрические (13-я и 21-я хромосома); 1 — хроматиды; 2 — центромера; 3 — вторичная перетяжка; 4 — спутники

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

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

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

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

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

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

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

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

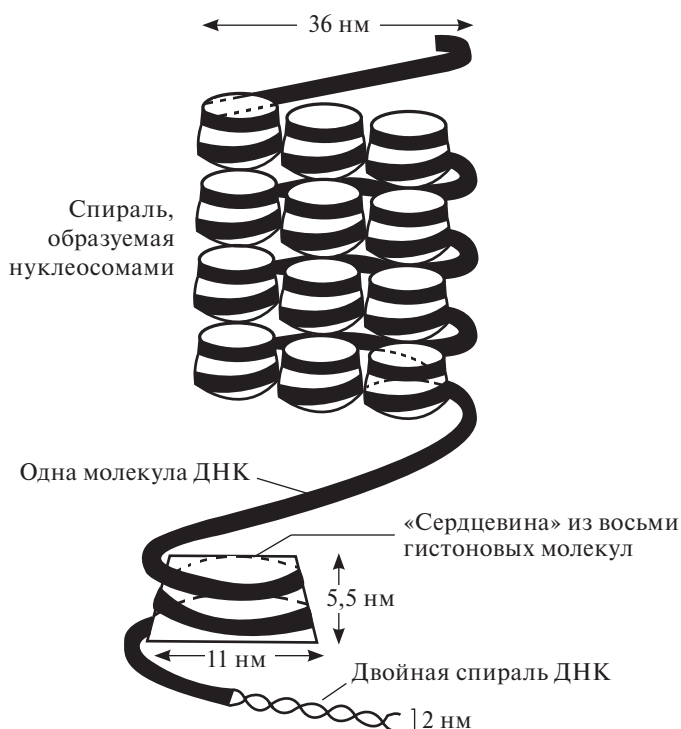


Рис. 1.3. Структура нуклеосом и их соотношение с хромосомой и молекулой ДНК (в метафазной хромосоме)

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

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

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

Все хромосомы подразделялись на 7 групп:

- А — крупные метацентрические (1–3);
- В — крупные субметацентрические (4 и 5);
- С — среднего размера субметацентрические (6–12 и X);
- Д — крупные акроцентрические (13–15);
- Е — маленькие субметацентрические (16–18);
- F — маленькие метацентрические (19 и 20);
- G — маленькие акроцентрические (21, 22 и Y).

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

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

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

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

На рис. 1.4 изображена современная схема распределения сегментов.

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

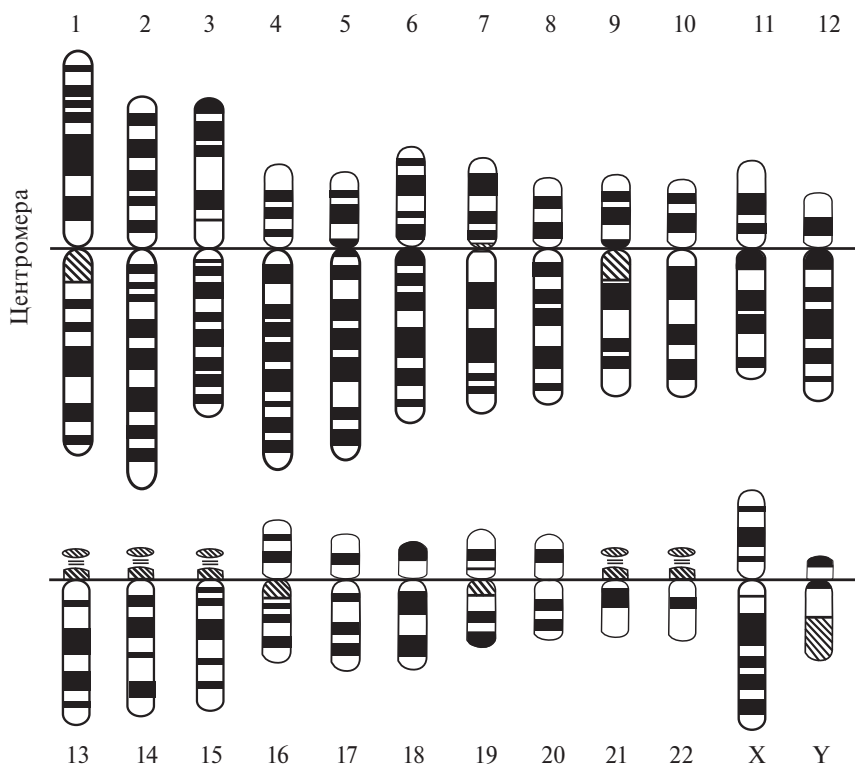


Рис. 1.4. Схематическое изображение хромосом человека при дифференциальной окраске (эухроматические районы представлены белым цветом; гетерохроматические — черным; заштрихованы места вторичных перетяжек, или ядрышкообразующие районы)

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

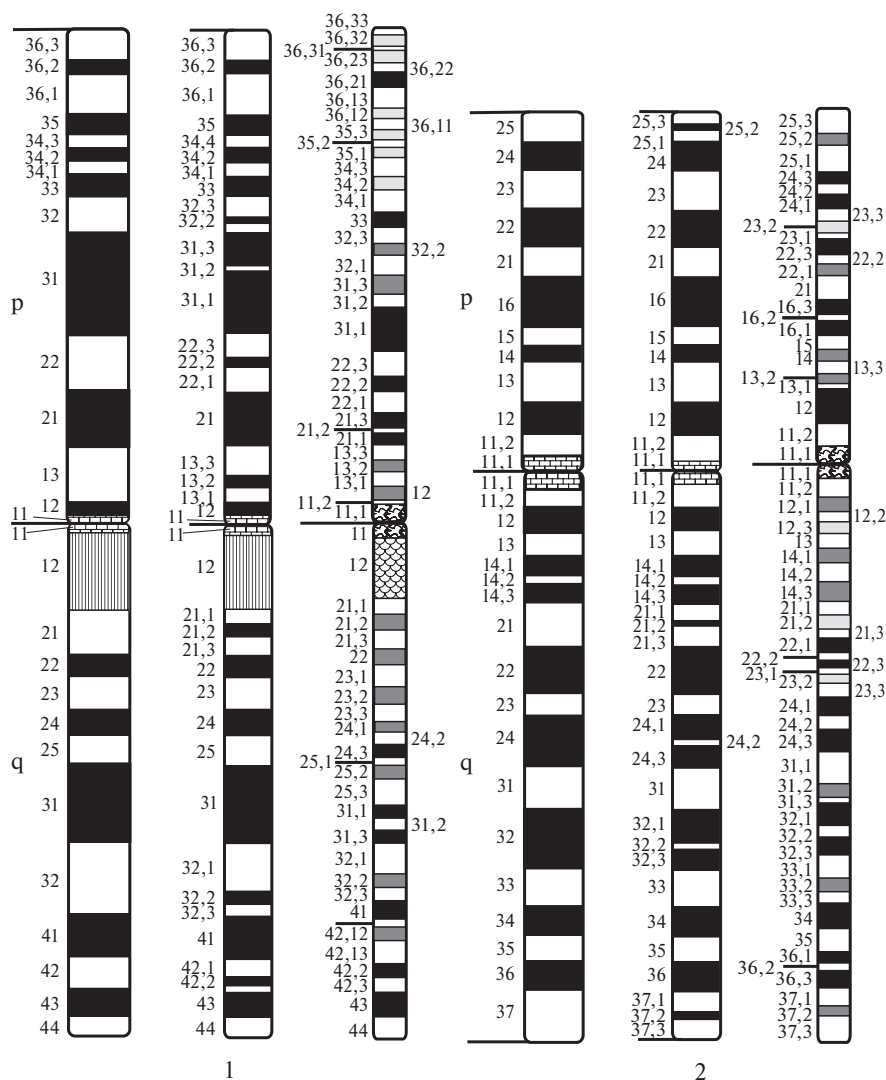


Рис. 1.5. Структура 1-й и 2-й хромосом при дифференциальной окраске по Гимзе с тремя уровнями разрешения (слева – примерно 400 полос; в центре – 550 полос; справа – 850 полос); p,q – соответственно короткое и длинное плечи хромосомы