

Министерство образования Республики Беларусь

Учреждение образования

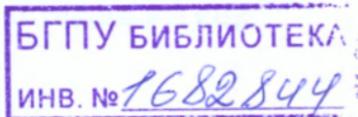
«Белорусский государственный педагогический университет
имени Максима Танка»

О.В. Даливеля, Л.М. Кукушкина

**Генетические нарушения
и их проявление у лиц
с особенностями
психофизического развития**

Учебно-методическое пособие

Минск 2009



УДК 376(075.8)

ББК 74.3я73

Д152

Печатается по решению редакционно-издательского совета БГПУ,
рекомендовано секцией психологических наук
(протокол № 5 от 27.10.08)

Рецензенты:

доктор биологических наук, главный научный сотрудник Института
генетики и цитологии НАН Беларуси *Т.Д. Кужир*;
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории медицинской генетики и мониторинга врожденных
пороков развития РНПЦ «Мать и дитя» *А.А. Ершова-Павлова*

Даливеля, О.В.

Д152 Генетические нарушения и их проявление у лиц с особенностями психофизического развития : учеб.-метод. пособие / О.В. Даливеля, Л.М. Кукушкина. – Минск : БГПУ, 2009. – 76 с.
ISBN 978-985-501-705-0.

В доступной форме излагаются основы молекулярной генетики, необходимые для понимания причин возникновения генных и хромосомных мутаций, лежащих в основе наследственных болезней лиц с особенностями психофизического развития. Изложены клинические симптомы наследственных хромосомных и генных болезней; типы наследования моногенных болезней. Предлагаются вопросы для самоконтроля и задания для самостоятельной работы студентов.

Адресуется студентам факультета специального образования БГПУ, специалистам в области коррекционной педагогики и специальной психологии.

УДК 376(075.8)
ББК 74.3я73

ISBN 978-985-501-705-0

© Даливеля О.В., Кукушкина Л.М., 2009
© БГПУ, 2009

ПРЕДИСЛОВИЕ

Современный этап развития науки характеризуется выдающимися достижениями в области генетики человека, изучающей особенности, структурно-функциональной организации отдельных генов, хромосомной и геномной организации, точные механизмы наследования. Практически раскрыты механизмы генетического контроля таких свойств личности человека как память, способности к обучению, лидерству, агрессивности, а также ряду психических заболеваний и нарушений, проявляющихся субклиническими отклонениями в процессах воспитания и обучения.

Современные исследования в области генетики человека базируются на досконально разработанных молекулярно-генетических, биохимических, цитогенетических и других новейших методы исследования. На основе их достижений наблюдается значительный прогресс в знаниях о молекулярных механизмах генетических процессов, лежащих в основе нормальных и патологических состояний организма. Научные достижения в этой области открывают принципиально новые возможности для решения ряда практических задач, связанных с ранней диагностикой, профилактикой и лечением, а также медико-педагогической абилитацией и коррекцией детей с хромосомными болезнями, синдромальной патологией, наследственными нарушениями обмена веществ, приводящими к развитию умственной отсталости, поражению органов зрения, слуха, опорно-двигательного аппарата.

Одной из задач дефектолога является оказание помощи ребенку с особенностями психофизического развития (ОПФР) в раскрытии и реализации его личностных качеств, ограниченных тем или иным заболеванием. Личность такого ребенка, как и любого человека, формируется на основе генетической программы, полученной от родителей и определенных условий среды, в которых он воспитывается. Знание основ общей и медицинской генетики поможет специалисту в области коррекционной

педагогики и специальной психологии распознать общие проявления наследственной патологии и успешно воздействовать на средовую часть формирования личности ребенка с особенностями психофизического развития, а именно подобрать адекватные методы коррекции, основываясь на структуре дефекта, медицинском прогнозе и с учетом уникальной генетической конституции каждого ребенка.

Пособие включает такие разделы, как «Основы молекулярной генетики», «Наследственная изменчивость» и «Основы медицинской генетики». В первом разделе на современном уровне рассматриваются основные вопросы, касающиеся функций и структуры белков, строения ДНК и РНК, свойств генетического кода. Большое внимание уделяется рассмотрению основных матричных процессов в клетке, типу организации генов эукариот и упаковке генетического материала в хромосомы. В разделе «Наследственная изменчивость» основное внимание уделяется формированию представлений о мутагенах и мутациях, дана общая классификация мутагенов и основные принципы классификации мутаций. Наиболее подробно охарактеризованы группы геномных, хромосомных и генных нарушений. В разделе «Основы медицинской генетики» описана клиническая симптоматика хромосомных синдромов, которые часто встречаются и диагностируются при клиническом и цитогенетическом исследовании. Описана клиническая симптоматика наследственных генных болезней. Особое внимание акцентируется на рассмотрении биохимического патогенеза наиболее часто встречаемых энзимопатий и особенностях их клинического проявления.

Для эффективной организации самостоятельной работы студентам предлагаются вопросы и практические задания для самоконтроля и самостоятельной подготовки. В заданиях предусмотрена самостоятельная поисковая деятельность студентов в соответствии с современными требованиями к уровню подготовки специалистов. Выполнение таких заданий способствует более глубокому пониманию и прочному усвоению важнейших основ теории.

Разделы, посвященные вопросам общей и медицинской генетики, не претендуют на полноту изложения. Основное внимание в пособии уделяется данным по генетике, которые помогут студентам факультета специального образования БГПУ усвоить объем теоретических знаний, необходимых для квалифицированного и эффективного педагогического воздействия на ребенка с особенностями психофизического развития.

ВВЕДЕНИЕ

В 1865 году в Чехии монах Августинского монастыря Грегор Мендель, занимавшийся изучением гибридизации растений, обнародовал на заседании местного общества естествоиспытателей результаты исследований о передаче по наследству признаков при скрещивании гороха. Мендель показал, что наследственные задатки не смешиваются, а передаются от родителей к потомкам в виде дискретных (обособленных) единиц. Сформулированные им закономерности наследования позже получили название законов Менделя и положили начало науке генетике, датой рождения которой считают 1900 год, когда основные выводы Менделя о независимом наследовании признаков и о численных соотношениях при "расщеплении" признаков в потомстве были вторично подтверждены исследованиями Карла Корренса, Эриха фон Чермака и Гуго Де Фриза.

Вскоре английский натуралист Уильям Бэтсон ввёл в употребление название новой научной дисциплины: *генетика* (в 1905 г. в частном письме и в 1906 г. публично). В 1909 году датским ботаником Вильгельмом Йоханнсенем введён в употребление термин «ген».

Важным вкладом в развитие генетики стала хромосомная теория наследственности, разработанная американским генетиком Томасом Хантом Морганом с сотрудниками в 1911 г. Они изучали закономерности сцепленного наследования, что позволило путем анализа результатов скрещиваний составить карты расположения генов в "группах сцепления" и сопоставить группы сцепления с хромосомами.

Огромный вклад в становление и развитие генетики внесли советские ученые. В 1925-1927 гг. рядом генетиков бывшего СССР Г.А. Надсоном, Г.С. Филипповым, и зарубежными учеными Г. Меллером и Л. Стадлером, а в 40-х гг. И.А. Раппопортом и Ш. Ауэрбах была экспериментально доказана мутационная изменчивость генов под воздействием различных факторов окружающей среды (рентгеновские лучи, этиленмин, иприт). Эти работы

положили начало таким направлениям, как радиационный и химический мутагенез.

С.С. Четвериков с сотрудниками (1926–1929), проведя многочисленные исследования частот генов в популяциях, стали основоположниками популяционной и эволюционной генетики. Н.К. Кольцов в 1928 г. выдвинул предположение о матричной ауторегуляции хромосом, о связи генов с конкретным химическим веществом – белковым радикалом.

Неоценимый вклад в развитие мировой и отечественной генетики внес академик Н.И. Вавилов. Им сформулирован закон гомологических рядов в наследственной изменчивости и закон генетических основ селекции, собран самый большой генофонд культурных растений мира.

С 1940-1950 гг. началась эпоха молекулярной генетики. Появились неопровержимые доказательства ведущей роли дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в передаче наследственной информации. Важнейшими шагами стали расшифровка структуры ДНК (Дж. Уотсон, Ф. Крик, 1953 г.), триплетного генетического кода (Г.А Гамов, 1954 г., М. Ниренберг, 1961 г.). В 1970 г. Т. Касперсон и А.Ф. Захаров впервые добились дифференциального окрашивания хромосом, а Я. Кан положил начало молекулярно-генетической диагностике (1978 г.). В 1983 г. К. Муллинсоном был открыт метод полимеразной цепной реакции, который лег в основу диагностики многих наследственных заболеваний. В результате международного сотрудничества описаны механизмы биосинтеза белка, расшифрованы геномы многих организмов, секвенирован геном человека.

Так что же такое современная генетика?

Генетика – фундаментальная наука, изучающая универсальные для всех живых организмов законы наследственности и изменчивости в единстве, так как наследственность консервативна по своей природе, а изменчивость порождает не только многообразие живой природы в целом, но и обеспечивает внутривидовое разнообразие. Процессы преемственности жизни изучаются генетикой на молекулярном, клеточном, организменном и

популяционном уровнях. В соответствии с методами исследования генетику подразделяют на биохимическую, физиологическую, молекулярную, популяционную. По отношению к объекту исследований различают генетику микроорганизмов, растений, животных, человека.

Наследственность – свойство живых организмов сохранять из поколения в поколение сходные признаки, обеспечивать функциональную преемственность, а также определенную схему индивидуального развития (онтогенеза) в определенных условиях среды.

Изменчивость – свойство живых организмов утрачивать имеющиеся или приобретать новые признаки, отличающие их от родительских форм, а также способность живых организмов реагировать на воздействия факторов среды морфофизиологическими изменениями. Основные формы изменчивости: наследственная (генотипическая) – обусловлена появлением мутаций и их комбинациями при скрещивании; ненаследственная (модификационная) – вызывается внешними условиями и жестко не закрепляется в генотипе; онтогенетическая – перемены в индивидуальном развитии организма или при дифференциации клеток; географическая – формирование особенностей у организмов одного вида под влиянием пространственно–географических факторов (формы, расы, подвиды и т.п.); качественная – коренное изменение свойств и структур; количественная – изменение величины или выраженности показателя.

Наследование – процесс передачи генетической информации через гаметы (при половом размножении) или соматические клетки (при бесполом размножении). Степень соотношения наследственности и изменчивости, или мера сходства родителей и детей, определяется понятием *наследуемость*.

Генотип – совокупность наследственных факторов (генов), получаемых организмом от родителей в момент оплодотворения.

Фенотип – признаки, проявляющиеся в результате реализации генотипа в определенных условиях среды.

ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ

Основные функции и структура белков

Белки играют важнейшую роль в жизнедеятельности любых организмов. Многообразие и сложность живой материи, по сути дела, отражается многообразием и сложностью белков. Каждый белок имеет свою уникальную функцию, которая определяется присущими ему структурой и химическими свойствами. Некоторые белки являются *ферментами*, т.е. катализаторами биохимических реакций в живых организмах. Каждая химическая реакция катализируется определенным ферментом. Без участия ферментов подобные реакции не происходят вовсе, или протекают крайне медленно, чтобы обеспечить саму возможность существования живых организмов. Другие белки (*структурные*) выполняют в организме роль строительных белков – или сами по себе (например, коллаген), или в комплексе с нуклеиновыми кислотами (нуклеопротеины), углеводами (гликопротеины) или липидами (липопротеины). Некоторые белки, вовлеченные в систему запаса и транспорта кислорода, связываются с функционально важными металлосодержащими органическими молекулами. Так, например, миоглобин и гемоглобин специфически связывают железосодержащую группировку, называемую гемом.

Белки – это большие полимерные молекулы, построенные из мономерных аминокислотных звеньев. В состав белков входят двадцать различных видов аминокислот. Все белковые аминокислоты (за исключением пролина) характеризуются общей структурой (рис. 1), обязательными элементами которой являются: аминогруппа, карбоксильная группа, водород и какой-либо радикал.

Аминокислоты в белках связаны между собой прочными ковалентными *пептидными* связями, возникающими между карбоксильной группой одной аминокислоты и аминогруппой следующей кислоты. Образующийся в результате такого взаимодействия олигомер называют *пептидом*. Аминокислоты, входящие в состав пептида часто называют

аминокислотными остатками (табл.1). Структурную основу любого пептида составляет зигзагообразный остов, образованный атомами углерода и азота.

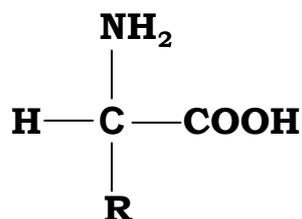


Рис. 1 Структурная формула аминокислот.
 NH₂ – аминогруппа; COOH – карбоксильная группа;
 (H – атом водорода); радикал R – боковая группа.

Таблица 1

Классификация аминокислот по природе боковых групп

Природа боковой группы	Название аминокислоты	Сокращение
Нейтральные	глицин	<i>гли</i>
Неполярные ароматические	триптофан	<i>три</i>
	фенилаланин	<i>фен</i>
	тирозин	<i>тир</i>
Неполярные серосодержащие	метионин	<i>мет</i>
	цистеин	<i>цис</i>
Неполярные алифатические	аланин	<i>ала</i>
	лейцин	<i>лей</i>
	валин	<i>вал</i>
	изолейцин	<i>иле</i>
	пролин	<i>про</i>
Полярные, содержащие OH-группу	серин	<i>сер</i>
	треонин	<i>тре</i>
Полярные амиды	аспарагин	<i>асп</i>
	глутамин	<i>глю</i>
Полярные «-» заряженные	аспарагиновая кислота	<i>асп</i>
	глутаминовая кислота	<i>глю</i>
Полярные «+» заряженные	гистидин	<i>гис</i>
	лизин	<i>лиз</i>
	аргинин	<i>арг</i>

Строение и функции ДНК

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота – биологическая макромолекула, носитель генетической информации во всех эукариотических клетках. Трехмерная модель пространственного строения двухцепочечной ДНК была описана в 1953 г. Дж. Уотсоном и Ф. Криком. Согласно этой модели молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, которые образуют правую спираль (винтовую линию) относительно одной и той же оси. Направление цепей взаимно противоположное. Структура ДНК – полимер, структурной единицей которого является *нуклеотид*.

Нуклеотид состоит из: азотистого основания: пуринового – аденин (А) или гуанин (Г) или пиримидинового – цитозин (Ц) или тимин (Т); углевода дезоксирибозы (пятиуглеродное сахарное кольцо); остатка фосфорной кислоты (HPO_3^*) (рис 2).

Двойная спираль ДНК правосторонняя. 10 пар оснований составляют полный оборот 360° , следовательно, каждая пара оснований повернута на 36° вокруг спирали относительно следующей пары. Сахарофосфатный остов располагается по периферии двойной спирали, а азотистые основания находятся внутри и их плоскости перпендикулярны оси спирали (рис. 3). Между основаниями образуются специфические водородные связи, в результате чего осуществляется так называемое уотсон–криковское спаривание. Аденин всегда образует водородные связи с тимином, а гуанин с цитозином. Такая закономерность называется *комплементарностью*. Комплементарность – взаимное соответствие молекул биополимеров или их фрагментов, обеспечивающее образование связей между пространственно взаимодополняющими (комплементарными) фрагментами молекул. Данная закономерность очень важна для репликации ДНК.

Соотношение между числом разных оснований в ДНК установлено Чаргаффом в 1949 г. и сыграло важную роль в построении двойной спирали. Чаргафф обнаружил, что у ДНК самого разного происхождения количество аденина равно количеству тимина, а количество гуанина – количеству

цитозина. Эта закономерность была названа «правилом Чаргаффа» и выражается так: А = Т; Г = Ц. Таким образом, более объемные пурины всегда спариваются с пиримидинами, имеющими меньшие размеры.

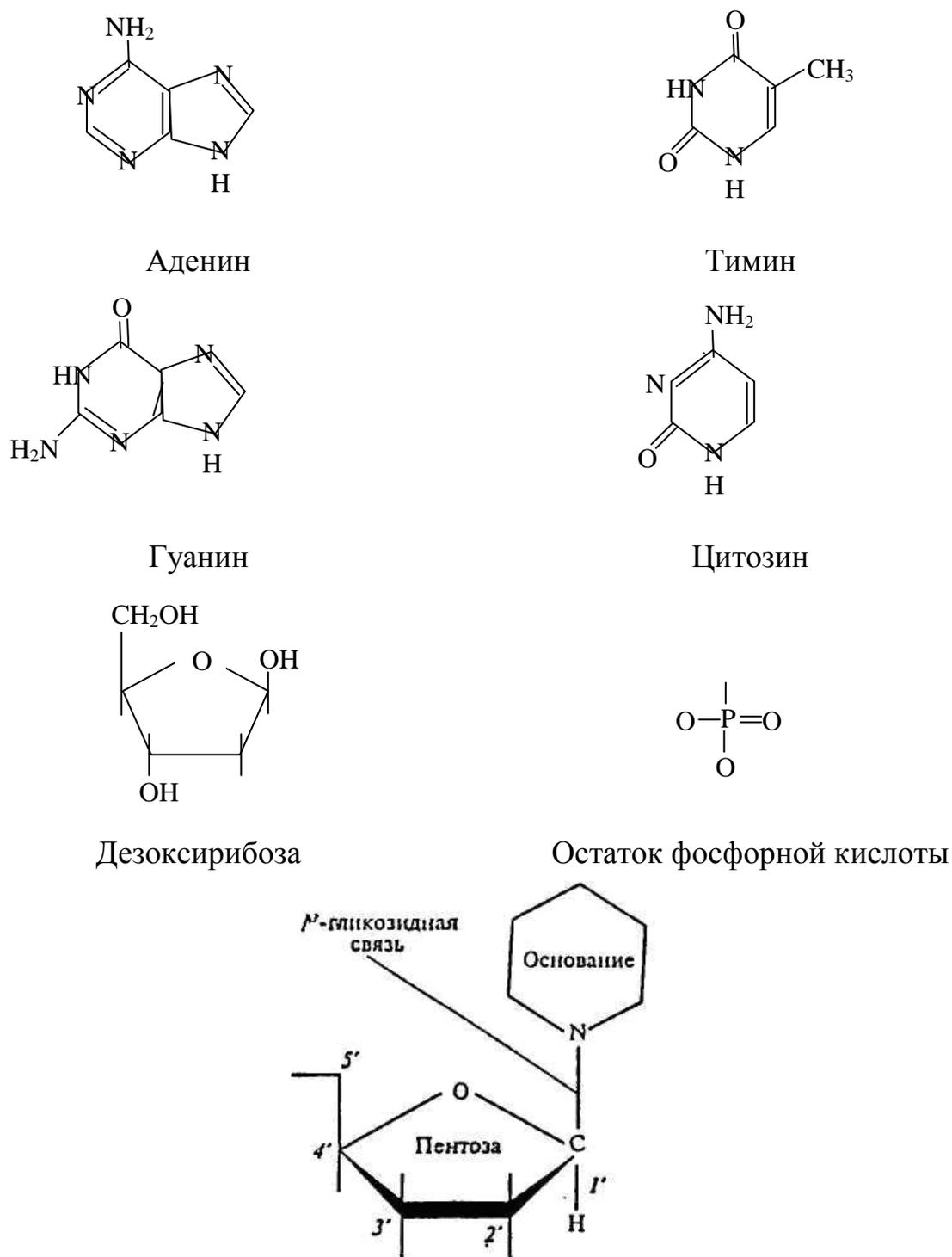


Рис. 2 Структурные компоненты и строение нуклеотида ДНК

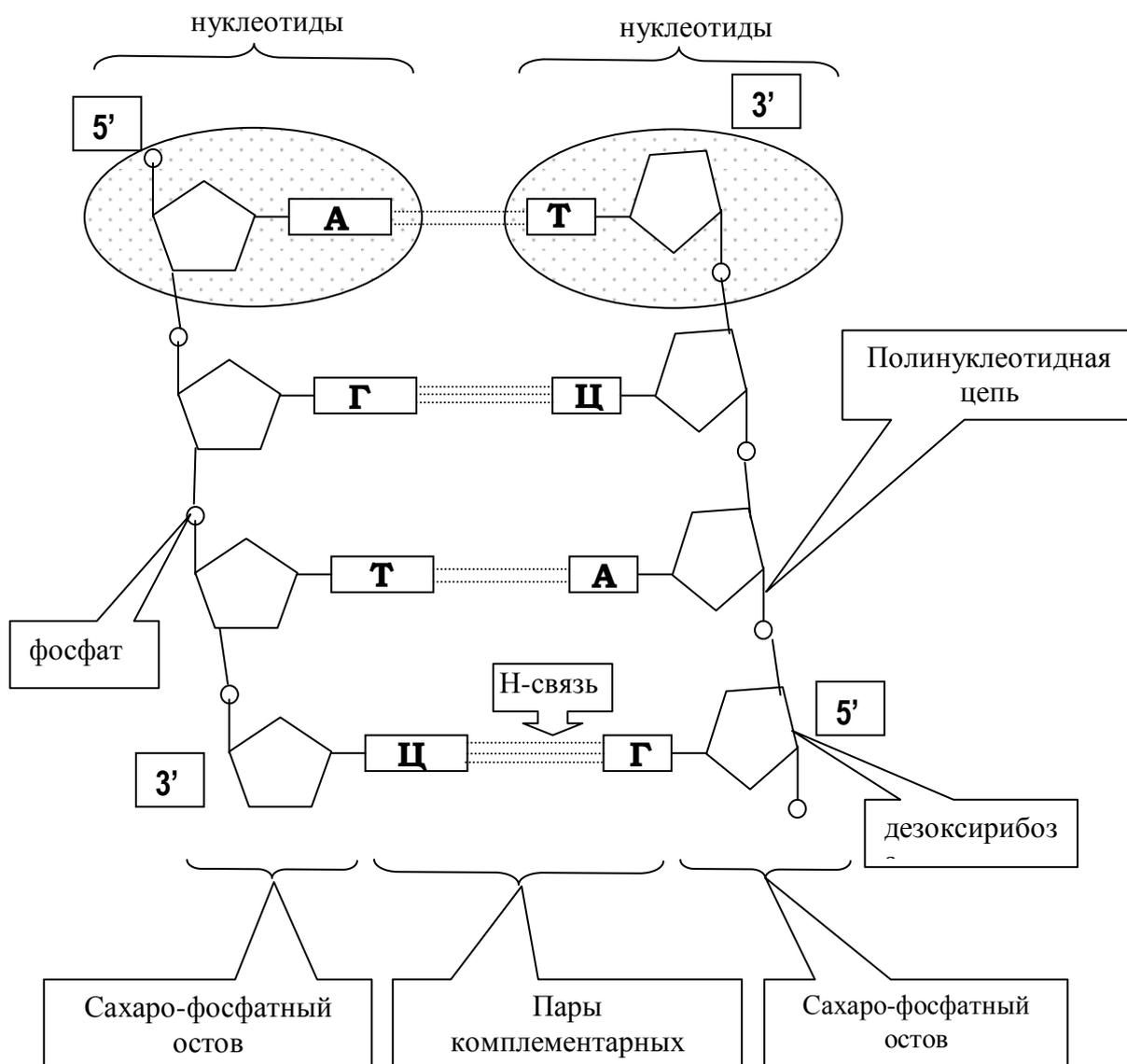


Рис. 3. Схема структуры участка ДНК

Это приводит к тому, что расстояния между $C1'$ - атомами дезоксирибозы в двух цепях оказываются одинаковыми для АТ- и ЦГ- пар. В результате АТ- и ГЦ-пары включаются в двойную спираль без какого-либо заметного изменения геометрии остова. Цепи удерживаются вместе водородными связями и закручены одна вокруг другой и вокруг общей оси (рис.4).

Нуклеотиды соединены в полинуклеотидную цепь через фосфатную группу с образованием фосфодиэфирных мостиков, т.е. сахаро-фосфатный остов ДНК составляют регулярно чередующиеся остатки сахара и фосфорной кислоты, а боковые группы этой цепи – четыре типа нерегулярно

чередующиеся азотистые основания. Генетическая информация записана в последовательности нуклеотидов в направлении от 5' конца к 3' концу – эта нить называется смысловой ДНК, здесь расположены гены. Вторая нить направления 3'→5' считается антисмысловой, но является необходимым «эталонном» хранения генетической информации. Антисмысловая нить играет большую роль в процессах репликации и репарации ДНК. Таким образом, структура одной нити определяет последовательность нуклеотидов другой нити, так, что последовательности оснований в нитях ДНК всегда антипараллельны и комплементарны.

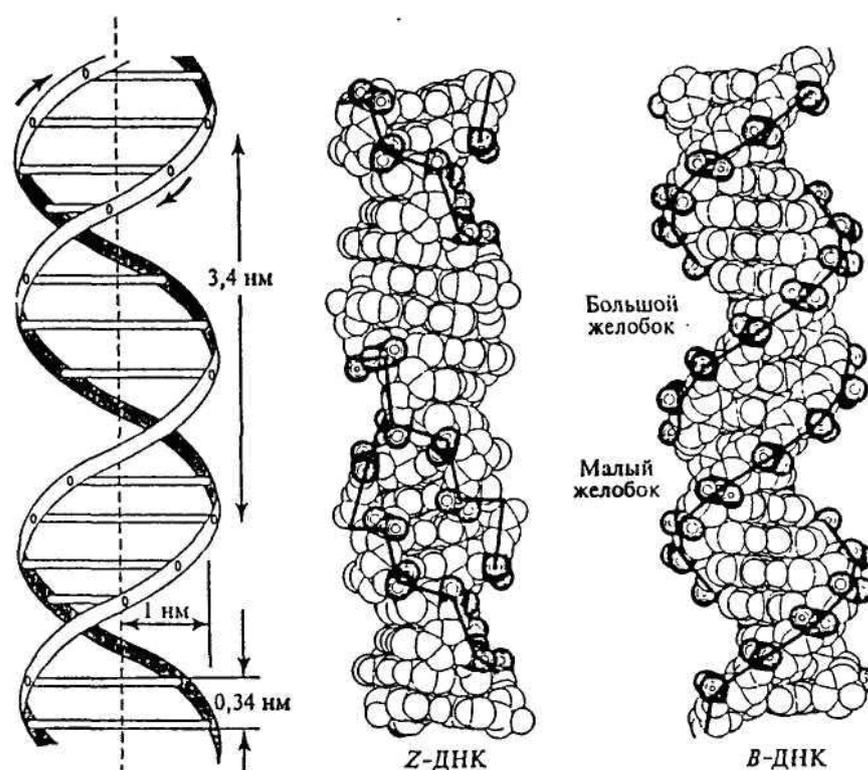


Рис. 4. Модель вторичной и пространственной структуры ДНК

Знание структуры и функций ДНК необходимо для понимания сути некоторых генетических процессов, протекающих в клетке. Было ясно, что сама ДНК не может играть роль матрицы при синтезе белков из аминокислот, так как почти вся ДНК находится в хромосомах, расположенных в ядре, в то время как почти все клеточные белки синтезируются в цитоплазме. Таким образом, генетическая информация, заключенная в ДНК, должна передаваться

какой-то промежуточной молекуле, которая транспортируется в цитоплазму и участвует в синтезе полипептида. Такой промежуточной молекулой служит РНК (рибонуклеиновая кислота). Взаимоотношения ДНК, РНК и белка представлены на рис.5.

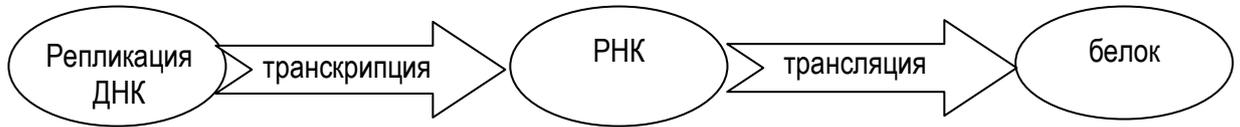
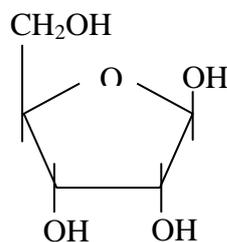


Рис. 5. Схема взаимоотношений ДНК, РНК и белка

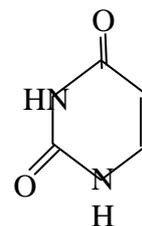
Строение и функции РНК

РНК – рибонуклеиновая кислота, имеет много общего со структурой ДНК, но отличается рядом признаков:

- углеводом РНК, к которому присоединяются пуриновые или пиримидиновые основания и фосфатные группы, является рибоза (рис.5);
- в состав РНК, как и в состав ДНК, входят азотистые основания аденин, гуанин и цитозин. Но вместо тимина РНК содержит урацил (рис.6);
- в отличие от двухцепочечной ДНК, РНК – одноцепочечная молекула.



Рибоза



Урацил

Рис. 6 Структурные компоненты РНК

РНК бывают разных типов: информационная или матричная (мРНК), транспортная (тРНК), рибосомальная (рРНК), в ядре клеток эукариот

содержится гетерогенная ядерная (гЯРНК). Матричная РНК является копией (транскриптом) соответствующей ДНК. Эта копия служит матрицей для синтеза белка.

Молекулы транспортной РНК (рис.7) узнают в цитоплазме соответствующий триплет (кодон в мРНК) и переносят нужную аминокислоту к растущей полипептидной цепи.

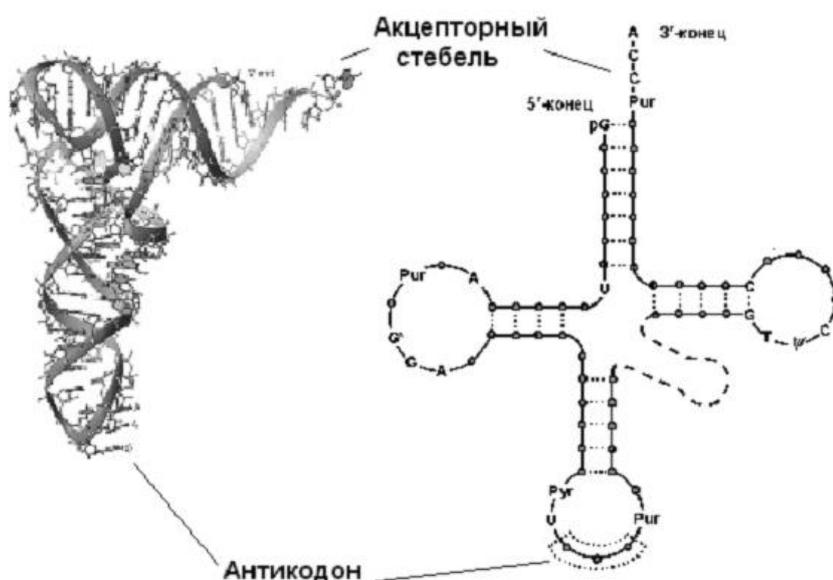


Рис. 7. Схематичное строение молекулы транспортной РНК

Узнавание кодона в мРНК осуществляется с помощью трех последовательных оснований в тРНК, называемых *антикодонами*. Аминокислотный остаток может присоединяться к 3'-концу молекулы тРНК. Считают, что для каждой аминокислоты имеется, по крайней мере, одна тРНК. Молекула тРНК содержит около 75 нуклеотидов, ковалентно связанных друг с другом в линейную цепочку. Эта структура напоминает лист клевера. Его конфигурация возникает благодаря нескольким внутрицепочечным комплементарным участкам. Молекулы всех видов тРНК имеют 4 основных плеча. *Акцепторное* плечо заканчивается последовательностью ЦЦА (5'–3'). Через 3' происходит связывание с карбоксильной группой аминокислоты. Остальные плечи тоже состоят из стеблей, образованных комплементарными

парами оснований и петель из неспаренных оснований. *Антикодонное* плечо узнает нуклеотидный триплет (кодон).

Генетический код

Генетический код – единая система записи наследственной информации в молекулах нуклеиновых кислот в виде последовательности нуклеотидов. Генетический код основан на использовании алфавита, состоящего всего из четырех букв А, Т, Ц, Г, соответствующих нуклеотидам ДНК. Поскольку в белках встречается 20 различных аминокислот, то каждая не может кодироваться одним или двумя нуклеотидами (будет закодировано только $4^2=16$ аминокислот). Наименьшая возможная длина «слова», определяющая аминокислоту, состоит из трех нуклеотидов (число возможных триплетов равно $4^3=64$). Из 64 кодонов три – УАА, УАГ, УГА – не кодируют аминокислот, они были названы нонсенс-кодонами. Позднее было показано, что они являются терминирующими кодонами (ТК) (табл.2).

Свойства генетического кода:

- Генетический код триплетен. Триплет (кодон) – последовательность трех нуклеотидов, кодирующая одну аминокислоту.
- Вырожденность генетического кода обусловлена тем, что одна аминокислота может кодироваться несколькими триплетами (аминокислот 20, а триплетов –64), исключение составляют метионин и триптофан, которые кодируются только одним триплетом. Три триплета ТК– это стоп-сигналы, прекращающие синтез полипептидной цепи. Триплет, соответствующий метионину (АУГ), выполняет функцию инициирования (возбуждения) считывания и не кодирует аминокислоту, если стоит в начале цепи ДНК.

Таблица генетического кода

Второй нуклеотид кодона							
Первый нуклеотид кодона		У	Ц	А	Г		Третий нуклеотид кодона
	У	Фен	Сер	Тир	Цис	У	
		Фен	Сер	Тир	Цис	Ц	
		Лей	Сер	ТК	ТК	А	
		Лей	Сер	ТК	Три	Г	
	Ц	Лей	Про	Гис	Арг	У	
		Лей	Про	Гис	Арг	Ц	
		Лей	Про	Глн	Арг	А	
		Лей	Про	Глн	Арг	Г	
	А	Иле	Тре	Асн	Сер	У	
		Иле	Тре	Асн	Сер	Ц	
		Иле	Тре	Лиз	Арг	А	
		Мет	Тре	Лиз	Арг	Г	
	Г	Вал	Ала	Асп	Гли	У	
		Вал	Ала	Асп	Гли	Ц	
		Вал	Ала	Глу	Гли	А	
Вал		Ала	Глу	Гли	Г		

- Однозначность – каждому данному кодону соответствует одна и только одна определенная аминокислота. Следует отчетливо понимать принципиальное отличие двух важнейших свойств – вырожденности и однозначности, одновременно присущих генетическому коду.
- Код не перекрывается, т.е. в последовательности оснований АБВГДЕЖЗИК первые три основания, АБВ, кодируют аминокислоту 1, ГДЕ – аминокислоту 2 и так далее. Если бы код был перекрывающимся, то кислоту 2 могла бы кодировать последовательность ВГД. В коде отсутствуют запятые, т.е. нет знаков, отделяющих один кодон от другого.

- Генетический код универсален, т.е. вся информация в ядерных генах кодируется одинаково для всех организмов, обладающих разным уровнем организации (например, бабочка, ромашка, рак, лягушка, удав, орел, человек).

Матричные процессы в клетке

Репликация ДНК

Репликацией или редупликацией (удвоением) ДНК называют ее синтез. Основное функциональное значение процесса репликации ДНК заключается в снабжении потомства генетической информацией, которая должна передаваться полностью и с высокой точностью. Репликация ДНК происходит в синтетическую (S) стадию интерфазы перед каждым делением клетки. Информация, необходимая для репликации ДНК, заложена в ее структуре. Поскольку нити ДНК комплементарны друг другу, т.е. основания в парах дополняют друг друга, каждая цепь автоматически поставит информацию для образования дочерней цепи (рис. 8).

Такой тип репликации называется *полуконсервативным*. При этом две нити ДНК расплетаются (как застежка-молния) и каждая цепь служит матрицей для образования новой. При репликации молекула ДНК постепенно разделяется специальным ферментом на две половины в продольном направлении. По мере того, как открываются нуклеотиды разделяемой молекулы, к ним достраиваются свободные нуклеотиды, ранее синтезированные в цитоплазме. В итоге каждая половинная спираль снова становится целой. Таким образом, дочерние клетки первого поколения получают одну цепь ДНК от родителей, а вторая является вновь синтезированной. Такой же процесс повторяется при образовании дочерних клеток 2-го поколения из клеток первого поколения. И только две из четырех дочерних клеток второго поколения содержат по одной родительской цепи ДНК. Остальные две дочерние клетки имеют вновь синтезированные молекулы.

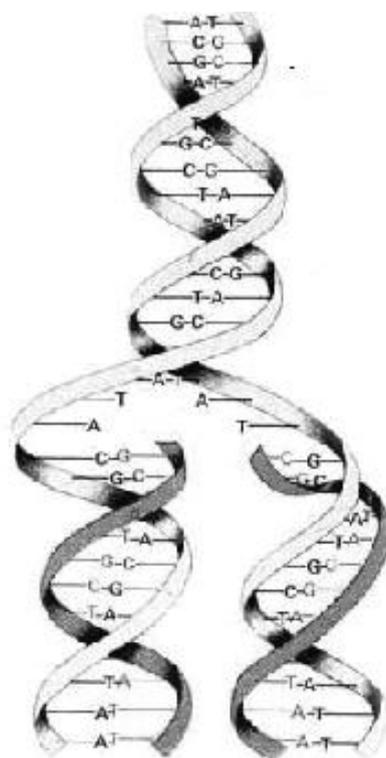


Рис. 8. Схема репликации ДНК

Структура, которая образуется во время репликации, называется репликативной вилкой (рис.9). Репликацию ДНК осуществляет фермент *ДНК-полимераза*. Этот фермент присоединяет комплементарный нуклеотид к матричной цепи. Например, к нуклеотиду А матричной цепи полимераза присоединяет нуклеотид Т, и соответственно, к нуклеотиду Г – нуклеотид Ц. Фермент способен наращивать ДНК только на 3′–конце. Поскольку молекула ДНК антипараллельна, разные ее концы называются 3′-конец и 5′-конец. При синтезе новых копий на каждой нити одна новая нить удлиняется в направлении от 5′ к 3′, а другая – в направлении от 3′ к 5-концу. Однако 5′ конец ДНК-полимераза наращивать не может. Поэтому синтез одной нити ДНК, той, которая растет в "удобном" для фермента направлении, идет непрерывно (она называется *лидирующая* или *ведущая* нить), а синтез другой нити осуществляется короткими фрагментами (они называются *фрагментами Оказаки* в честь ученого, который их описал, и у эукариот состоят из 100–200

нуклеотидов). Потом эти фрагменты сшиваются, и такая нить называется запаздывающей, в целом репликация этой нити идет медленней.



Рис.9. Схема строения репликативной вилки

Биосинтез белка. Транскрипция

Транскрипция (переписывание) – синтез на ДНК–матрице мРНК (первичного продукта гена), осуществляющийся в ядре на смысловой нити ДНК, находящейся в деспирализованном состоянии. Это первый этап белкового синтеза.

Матричная РНК (мРНК) содержит генетическую инструкцию по синтезу определенного полипептида и переносит ее к белоксинтезирующим органеллам клетки – рибосомам. Синтез комплементарной нити РНК на молекуле ДНК осуществляется ферментом РНК-полимеразой. Каждый вид эукариотической РНК-полимеразы обладает своими специальными функциями, то есть транскрибирует определенный набор генов. Синтез мРНК имеет стадии инициации, элонгации и терминации.

Для инициации транскрипции необходимо наличие специального участка в ДНК, называемого промотором. Когда РНК-полимераза связывается с промотором, происходит локальное расплетание двойной спирали ДНК и образуется открытый промоторный участок.

Элонгация (удлинение) цепи РНК – это стадия транскрипции, которая наступает после присоединения первых 8 рибонуклеотидов. При этом движущаяся вдоль цепи ДНК РНК-полимераза действует подобно застежке-молнии, раскрывая двойную спираль, которая замыкается позади фермента по мере его продвижения.

Терминация (прекращение роста) цепи мРНК происходит на специфических участках ДНК, называемых терминаторами.

Процесс транскрипции у эукариот имеет ряд особенностей. Так, для них характерно «кэпирование», т.е. образования на 5'-конце мРНК особой последовательности – кэп-структуры. Первичный продукт гена, формируемый в ядре – точная копия транскрибированного участка ДНК. Эта молекула называется *незрелой* гетерогенной ядерной РНК (гяРНК). Процесс формирования зрелых молекул РНК из предшественников называется *процессингом*. В результате этого процесса молекулы подвергаются модификации по 5'→3' концам и *сплайсингу*. Сплайсинг гяРНК – это удаление последовательностей РНК, соответствующих интронным (не несущим информацию о структуре белка) областям ДНК, и соединение участков с транскрибируемыми последовательностями экзонов (участков, которые непосредственно кодируют аминокислотную последовательность в белке).

Биосинтез белка. Трансляция

Трансляция (перевод) – процесс воплощения генетической информации мРНК в структуру полипептида. Это второй этап белкового синтеза.

Зрелая матричная РНК выходит в цитоплазму, где осуществляется процесс трансляции – декодирование мРНК в аминокислотную последовательность белка. Процесс декодирования осуществляется в направлении от 5'→3' и происходит в рибосомах. Комплекс мРНК и рибосом называется *полисомой* (рис.10).

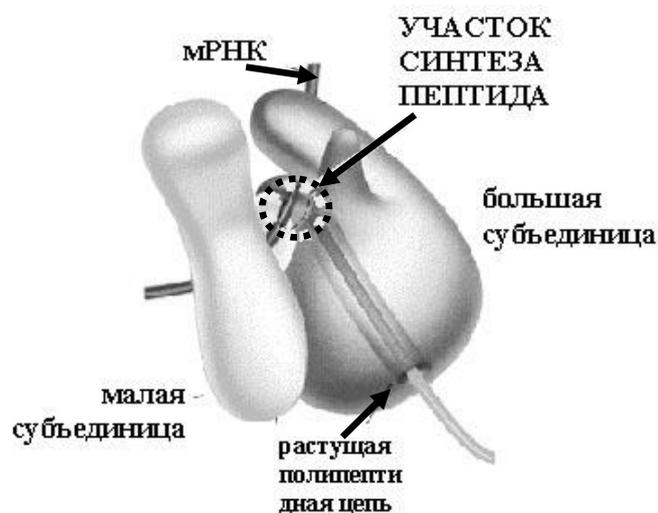


Рис. 10. Схематическое строение полисомы

Подобно транскрипции механизм трансляции состоит из трех этапов: инициации, элонгации и терминации.

Трансляция начинается со стартового кодона АУГ, который при локализации в смысловой части структурного гена кодирует аминокислоту метионин. Каждую аминокислоту доставляет к полисоме транспортная РНК, специфичная к данной аминокислоте. Таким образом, тРНК выполняет роль посредника между кодоном мРНК и аминокислотой. Молекулы тРНК узнают в цитоплазме соответствующий триплет (кодон мРНК) по принципу спаривания комплементарных азотистых оснований. Молекула тРНК, которая подходит к малой субъединице, образует связь [кодон – антикодон], при этом одновременно передает свою аминокислоту в аминоацильный участок (А-участок) большой субъединицы рибосомы. К кодону АУГ «подходит» антикодон только той аминокислоты, которая переносит метионин. Поэтому, прежде всего к рибосоме доставляется метионин. Затем кодон АУГ переходит на пептидилный участок большой субъединицы (Р-участок). В результате этих процессов образуется транслирующая рибосома – иницирующий комплекс (рис.11)

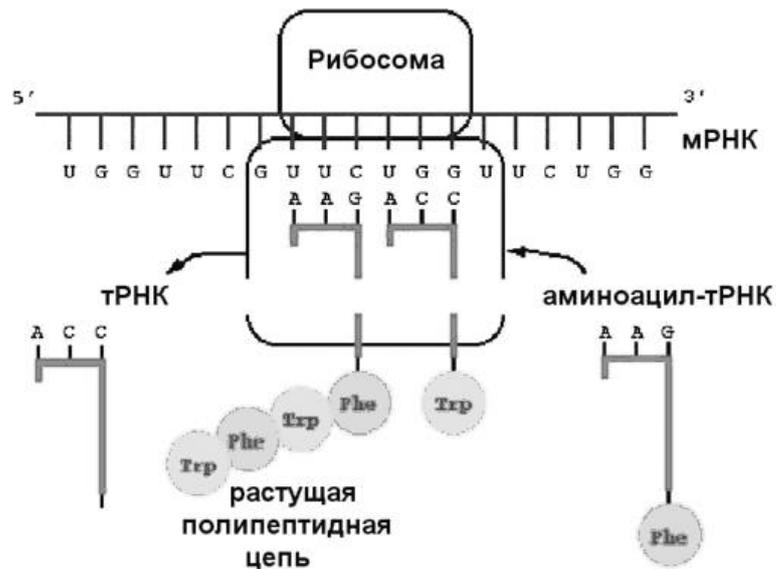


Рис.11. Схема биосинтеза белка

Элонгация – это последовательное включение аминокислотных остатков в состав растущей полипептидной цепи. Каждый акт элонгации состоит из трех этапов:

- Узнавание кодона, которое заключается в связывании антикодона с очередной молекулой тРНК, несущей аминокислоту, с кодоном свободного А-участка на рибосоме;
- Образование пептидной связи, которое происходит лишь тогда, когда оба участка А и Р заняты молекулами тРНК. Часть большой субъединицы рибосомы – фермент пептидилтрансфераза, катализирующая образование пептидной связи
- Транслокация, где тРНК участка Р, не связанная с пептидом, покидает рибосому. Затем молекула тРНК с полипептидом переходит из А- на Р-участок, и наконец, рибосома перемещается вдоль РНК на один кодон.

Терминация (окончание синтеза) происходит по команде кодонов УАА, УАГ, УГА. В природе не существует таких молекул тРНК, антикодоны которых соответствовали бы этим кодонам.

Каждая мРНК транслируется, как правило, несколько раз, после чего разрушается. Среднее время жизни мРНК около 2 мин. Разрушая старые и образуя новые мРНК, клетка строго контролирует тип продуцируемого белка и его количество. Это регуляция синтеза белка на уровне транскрипции. У эукариот возможна регуляция и на уровне трансляции.

Синтез белка – один из важнейших показателей жизни. Жизнь каждого индивидуума начинается с оплодотворенной яйцеклетки, которая многократно делится. Вскоре в образовавшейся клеточной массе начинается дифференцировка: между многими ранее однородными клетками возникают различия. Клетки дифференцируются потому, что в них содержатся разные белки, от присутствия которых зависит, какие реакции будут протекать в клетке, а также свойства и функции данной клетки. Поскольку любой белок является продуктом гена, то дифференцировка обусловлена тем, что разные гены включаются и выключаются на разных этапах онтогенеза. Кроме того, каждый человек на Земле в прошлом, настоящем и будущем имеет свой неповторимый набор только ему свойственных белков, именно поэтому каждый человек уникален. Исключение – монозиготные близнецы, у которых генетический материал одинаков. Именно специфичность белковых наборов обеспечивает иммунный и физиологический статус каждого человека.

Организация генов

Так что же такое ген? Ген – это участок молекулы ДНК, детерминирующий синтез определенного полипептида (белка) или РНК, другими словами, это последовательность нуклеотидов в ДНК, которая обуславливает определенную функцию в организме или обеспечивает транскрипцию другого гена. Участки ДНК, ответственные за синтез определенного белка называют *цистронами*. Следует отметить, что цистрон не является неизменной или неделимой единицей наследственности – его структура может заметно меняться под действием различных факторов, так, он может быть разделён на две части кроссинговером.

Молекула ДНК содержит множество генов. Гаплоидный набор хромосом человека содержит $3,5 \times 10^9$ нуклеотидных пар, этого количества достаточно для кодирования 1,5 млн. пар генов. Однако, известно, что организм человека имеет не более 100 тысяч белков. Это значит, что в клетках человека только 1% ДНК кодирует образование белков. В отношении остального количества ДНК существуют различные гипотезы. Некоторая часть нетранслируемых последовательностей ДНК регулирует экспрессию генов в ходе развития, дифференцировки и адаптации. Другая часть избыточной ДНК входит в состав *интронов*, некодирующих участков генов, разделяющих кодирующие (*экзонные*) области. И все же большая часть избыточной ДНК представлена многочисленными семействами повторяющихся последовательностей. ДНК генома эукариот можно разделить на два класса последовательностей: *уникальные* (неповторяющиеся) и *повторяющиеся*. К первому типу относятся однокопийные гены, кодирующие белки. Повторяющиеся последовательности ДНК встречаются у человека с частотой от 2 до 10^7 .

В зависимости от выполняемых функций гены подразделяют на различные группы. Основные из них:

- структурные (смысловые) – кодирующие РНК, или последовательность аминокислот в белковой молекуле, т.е. определяющие структуру белков.
- конститутивные («домашнего хозяйства») – работают постоянно во всех клетках организма и кодируют ферменты общего метаболизма. Экспрессия этих генов не зависит от окружающих условий и поддерживается на постоянном уровне.
- излишества («роскоши») – кодируют строго определенные специализированные белки, как правило, в клетках особого типа, например, гемоглобин в эритроцитах, иммуноглобулин – в клетках плазмы.
- контролирующие развитие – гены, функцией которых является контроль путей развития.

- общего контроля – ответственны за стабильность генома, дефекты в этих генах приводят к увеличению частоты мутаций.
- определяющие тип строения – влияют на дифференцирование надмолекулярных, тканевых структур.

Функционирование *структурных генов* тесно связано со специфическими последовательностями в молекуле ДНК, называемыми регуляторными участками. Структурные гены подразделяют на следующие группы:

Независимые – транскрибируются независимо, их транскрипция не связана с другими генами, однако активность этих генов может регулироваться, например, гормонами;

Повторяющиеся – один ген может находиться в хромосоме в виде повторов, повторяясь много сотен раз, вплотную следуя друг за другом, образуя *тандемы*. Например, гены рибосомальных РНК;

Кластеры генов – группы различных генов, находящиеся в определенных участках или локусах хромосом, объединенных общими функциями. В геноме человека, например, кластеры гистоновых генов повторяются до 10–20 раз, образуя тандемные группы повторов. Между генами, объединенными в кластере общими функциями, находятся спейсерные участки. Спейсерная ДНК не всегда транскрибируется. Иногда эти участки несут информацию о регуляции или инициации транскрипции, но в основном это просто короткие повторы избыточной ДНК, роль которой не выяснена.

Прерывистые гены – отличительная черта строения многих генов эукариот. Она выражается в мозаичности структуры смысловой части генов. Это связано с чередованием экзонов и интронов. В результате общая длина гена оказывается больше, чем можно было ожидать, примерно в 5–7 раз. В начале гена, до его смысловой части, находятся участки, которые обеспечивают правильную регуляцию работы гена.

Упаковка генетического материала

Если бы всю ДНК одной клетки в форме простой двойной спирали вытянуть в одну линию, то ее длина была бы 1,74 м. Представленной в виде линии суммарной ДНК одного человека можно три раза обернуть земной шар по экватору. Сильно конденсированные структуры ДНК, содержащиеся в ядрах клеток, называются *хромосомы*. При конденсации происходит уменьшение продольных размеров молекулы ДНК в десятки тысяч раз за счет образования сверхспиралей ДНК.

У эукариотических организмов значительная часть ДНК окружена множеством различных белков. Эти белки вместе с ДНК образуют комплексную структуру – *хроматин*, который обеспечивает специфический для эукариот тип регуляции экспрессии генов. В состав хроматина входят очень длинные двухцепочечные молекулы ДНК, основные белки *гистоны*, кислые белки и небольшие количества РНК. Всего известно пять типов гистонов: Н1, Н2А, Н2В, Н3, Н4. Гистоны объединяют несколько групп основных белков. Н1 наиболее слабо связан с хроматином.

В хромосоме ДНК с помощью гистонов упакована в специальные регулярно повторяющиеся структуры – *нуклеосомы*. Так образуется структура, похожая на бусы, где каждая бусина – нуклеосома. Нуклеосома представляет собой сегмент ДНК длиной около 200 пар оснований, навитый на белковую сердцевину, состоящую из восьми молекул–гистонов. В нуклеосомную сердцевину (нуклеосомный кор) входит по две молекулы гистонов Н2А, Н2В, Н3, Н4. Поверхности этих белковых молекул несут положительные заряды и образуют стабилизирующий остов, вокруг которого может закручиваться отрицательно заряженная молекула ДНК. Гистон Н1 размещается на участках ДНК, соединяющих одну нуклеосому с другой. ДНК этих участков называют соединительной (линкерной). Предполагают, что Н1 участвует в регуляции транскрипционной активности хроматина и не участвует в стабилизации структуры хромосомы.

Перед началом деления клеточного ядра хромосома, представленная на этот момент цепочкой нуклеосом (фибриллой), начинает спирализоваться, образуя хроматиновые петли и упаковываться, преобразуясь при помощи белка H1 в толстую хроматиновую нить, или хроматиду, диаметром 30 нм. В результате дальнейшей спирализации диаметр хроматиды достигает к времени метафазы 700 нм. Значительная толщина хромосомы (диаметр 1400 нм) на стадии метафазы позволяет, наконец, увидеть её в световой микроскоп.

Таким образом, конденсированная хромосома имеет вид буквы X (часто с неравными плечами) и представляет собой сильно конденсированный *хроматин*, постоянно присутствующий в клеточном ядре (рис.12).

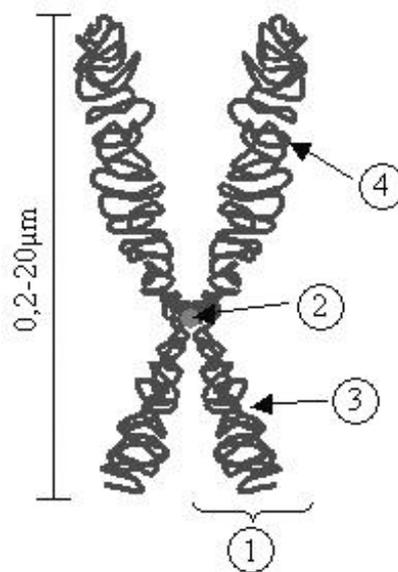


Рис. 12. Схема строения хромосомы

1–хроматида; 2–центромера; 3–короткое плечо; 4–длинное плечо.

Митотическая хромосома состоит из двух сестринских хроматид и центромеры. В зависимости от расположения центромеры хромосомы морфологически разделяют на

- **Метацентрические** – центромера расположена посередине хромосомы (равноплечие) – рис. 13, 1;

- **Субметацентрические** – центромера смещена к одному из концов (слабо неравноплечие) – рис. 13, 2;
- **Акроцентрические** – центромера сильно смещена к одному из концов (резко неравноплечие) – рис. 13, 3;
- **Телоцентрические** – центромера расположена в теломерном (концевом) участке хромосомы – рис. 13, 4.

Кроме первичной перетяжки хромосома может иметь *вторичную перетяжку* (Рис. 13, 5) не имеющую отношения к прикреплению нитей веретена. Местонахождение этой перетяжки в хромосоме связано с формированием ядрышка. Этот участок хромосомы называется ядрышковым (нуклеолярным) организатором. Полагают, что он имеет сложную структуру и отвечает за синтез рибосомной РНК. Иногда на концах хромосом находятся небольшие тельца – спутники. Такие хромосомы называют *спутничными* (рис.13, 6).

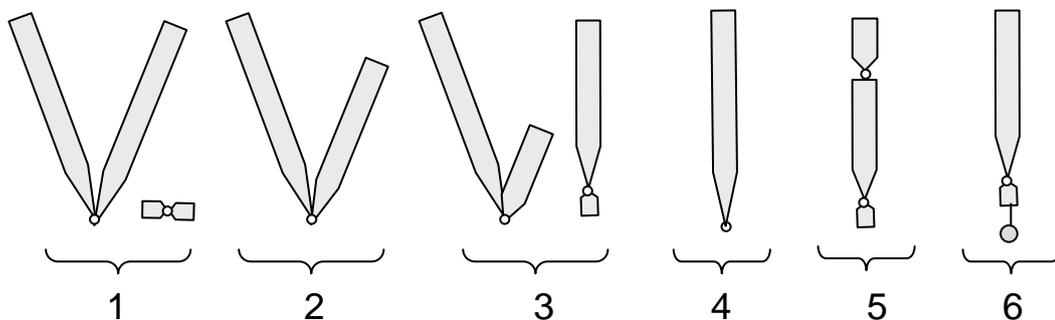


Рис.13. Схематическое строение морфологически различных хромосом

Каждая хромосома обязательно имеет центромеру. Именно к ней в метафазе прикрепляется нить веретена, разводящая хромосомы к полюсам. Местоположение центромеры в разных хромосомах может быть различно, но оно типично для каждой хромосомы. Центромеры определяют ориентацию хромосом в митозе и их правильное расхождение к полюсам. В случае разрыва хромосомы, бесцентромерный участок (*ацентрический фрагмент*) не может восстановить центромеру и при клеточном делении чаще всего

утрачивается. Фрагмент может сохраниться лишь в том случае, если прикрепиться к хромосоме, имеющей центромеру. Центромера содержит ДНК и также является самовоспроизводящейся структурной частью хромосомы.

На концах хромосом имеются сегменты, препятствующие склеиванию хромосом концами. Такие сегменты названы *теломерами*. Хромосомы по своей оси неоднородны как по химическим и физическим свойствам, так и генетически. При фиксации и окраске основными красителями разные участки (районы) и даже некоторые целые хромосомы дают разную реакцию. Одни участки интенсивно окрашиваются – их называют *гетерохроматиновыми*, другие окрашиваются слабо и называются *эухроматиновыми*. Гетеро- и эухроматиновые участки обладают разными генетическими свойствами. Первые почти не содержат генов и функционально инертны (соответствуют интронным областям ДНК), тогда как вторые содержат гены и активны (соответствуют экзонным областям ДНК). Гетерохроматиновые участки разбросаны по всей длине хромосомы, но чаще располагаются вблизи центромеры. Разрывы хромосом происходят, как правило, именно в этих участках, или на границе гетерохроматинового участка с эухроматиновым. Существуют некоторые виды хромосом, которые преимущественно содержат гетерохроматин, например, Y-хромосома.

Половыми хромосомами называют хромосомы, различно устроенные у мужских и женских организмов. По традиции, половые хромосомы, в отличие от *аутосом* (неполовых хромосом), обозначаются не порядковыми номерами, а буквами X, Y, причём отсутствие хромосомы обозначается цифрой 0 (ноль). Как правило, при этом один из полов определяется наличием пары одинаковых половых хромосом (гомогаметный пол), а другой – комбинацией двух непарных хромосом или наличием только одной половой хромосомы. У человека, гомогаметный пол – женский (XX), гетерогаметный пол – мужской (XY).

Кариотип человека

Кариотип – совокупность хромосом клетки, характеризующаяся их числом, размером и формой (рис.14).

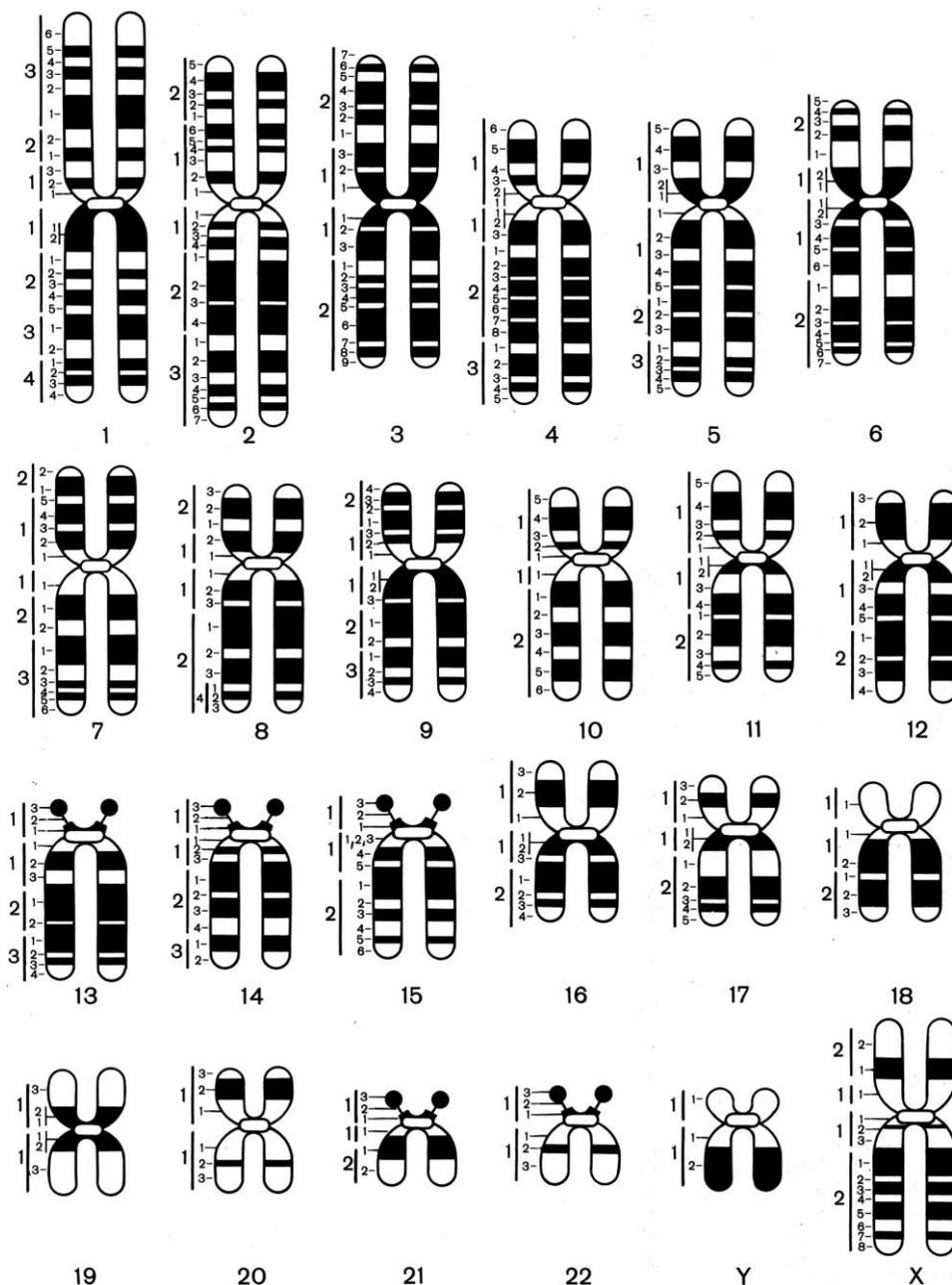


Рис. 14. Схематическое изображение и классификация хромосом человека

Препараты хромосом человека можно приготовить из всех тканей и клеточных суспензий, содержащих делящиеся клетки. Но, чаще всего препараты метафазных хромосом готовят из лимфоцитов периферической

крови, которые предварительно культивируют в присутствии митогена (вещества, способного индуцировать митоз, например, фитогемагглютинин).

Классификация и номенклатура равномерно окрашенных хромосом человека была выработана на международных совещаниях в 60-х годах (Денвер, Лондон, Чикаго). Согласно этой номенклатуре, хромосомы располагаются в порядке уменьшения их длины. Все хромосомы разделены на 7 групп, которые были обозначены буквами английского алфавита от А до G. Все пары хромосом нумеруются арабскими цифрами.

- Группа А (1–3) – самые крупные хромосомы. Хромосомы 1 и 3 – метацентрические, 2 – субметацентрическая.
- Группа В (4–5) – две пары довольно длинных субметацентрических хромосом.
- Группа С (6–Х–12) – хромосомы средних размеров. Хромосомы Х, 6, 7, 8 и 11 больше похожи на метацентрики (центромерный индекс 40–30%), Хромосомы 9, 10, и 12 субметацентрики.
- Группа D (13–15) – акроцентрические хромосомы средних размеров.
- Группа E (16–18) – короткие хромосомы, хромосома 16 часто на проксимальном конце длинного плеча имеет вторичную перетяжку.
- Группа F (19–20) – самые маленькие метацентрики, практически между собой не различимы.
- Группа G (21–22) – самые мелкие акроцентрические хромосомы.
- Y-хромосома выделяется как самостоятельная.

Хромосомы различных групп хорошо отличаются друг от друга. Различать хромосомы внутри групп стало возможно с открытием в начале 70-х годов метода дифференциальной окраски хромосом (рис.14).

Каждая хромосома человека содержит только ей свойственную последовательность полос, что позволяет точно идентифицировать каждую хромосому и определить, в каком сегменте произошла перестройка. Хромосомы в метафазе максимально конденсированы, а в профазе и прометафазе расплетены, что позволяет выявить еще большее количество

сегментов – 800–1200. Этот метод используют для более точной идентификации точек разрывов хромосом и микроделаций.

ВОПРОСЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАНИЯ

1. Определите ориентацию и нуклеотидную последовательность матричной РНК, синтезируемой на указанном фрагменте ДНК и аминокислотную последовательность кодируемого ею полипептида.

3'–...ТГАТГЦГТТТАТГЦГЦАГТГА...–5'

5'–...АЦТАЦГЦАААТАЦГЦГТЦАЦТ...–3'

2. Составьте схему прерывистой структуры гипотетического гена, состоящего из 5 экзонов и 4 интронов и кодирующего полипептид, включающий 300 аминокислотных остатков (относительные размеры отдельных экзонов и интронов можно выбрать произвольно).
3. Составьте схему процессинга гетерогенной ядерной РНК, образующейся при транскрибировании построенного вами гипотетического гена.
4. Определите, каким числом триплетов в мРНК записана информация о полипептиде, состоящем из 900 аминокислотных остатков, и каково число нуклеотидов в соответствующем участке кодирующей нити ДНК?
5. Объясните причину, при которой ген эукариотической клетки, составом 2400 пар нуклеотидов кодирует полипептид, состоящий из 180 аминокислот.
6. Одинакова ли длина полипептидов, синтезируемых в эукариотических и прокариотических клетках, если их кодируют структурные гены одинаковой длины? Обоснуйте.
7. Определите возможное число информативных триплетов, входящих в состав фрагмента молекулы ДНК, состоящем из 360 пар нуклеотидов, если соответствующая этому фрагменту мРНК состоит из 300 нуклеотидов.

8. Запишите все возможные варианты фрагментов мРНК, которые могут кодировать следующий фрагмент полипептида: *фенилаланин–метионин–цистеин–лейцин*.
9. Определите, какие аминокислоты могут транспортировать к рибосомам тРНК с антикодонами АУГ, ААА, ГУЦ, ГЦУ, ЦГА, ЦУЦ, УАА, УУЦ?
10. Запишите все возможные варианты фрагментов матричных РНК, которые могут кодировать следующий участок полипептида: *фенилаланин–метионин–цистеин–лейцин–пролин*.
11. Часть полипептида имеет следующую последовательность аминокислот: *лизин–треонин–глицин–валин–аргинин*. Какие антикодоны имеют транспортные РНК, участвующие в синтезе этого полипептида?
12. Цепь В белка инсулина начинается со следующих аминокислот: *фенилаланин – валин – аспарагин – глутаминовая кислота – гистидин – лейцин*. Напишите последовательность нуклеотидов участка молекулы ДНК, в котором хранится информация об этом белке.
13. В состав белка входит 400 аминокислот. Определить, какую длину имеет контролирующий его ген, если расстояние между двумя нуклеотидами в молекуле ДНК составляет 3,4 Å.
14. Цистрон, ответственный за синтез белка с молекулярным весом ~ 50 000 состоит из 1500 нуклеотидов. Рассчитайте молекулярный вес цистрона в двухцепочечной молекуле ДНК, если известно, что средний молекулярный вес нуклеотида равен 330.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Генотипическая изменчивость в зависимости от природы клеток подразделяется на *генеративную* (изменения в наследственном аппарате гамет) и *соматическую* (изменения в наследственном аппарате клеток тела). В рамках генеративной и соматической изменчивости выделяют комбинативную и мутационную изменчивость.

Комбинативная изменчивость возникает в генотипах потомков вследствие случайной рекомбинации аллелей. Сами гены при этом не изменяются, но генотипы родителей и детей различны. Комбинативная изменчивость возникает в результате нескольких процессов:

- независимого расхождения хромосом в процессе мейоза;
- рекомбинации генов при кроссинговере;
- случайной встречи гамет при оплодотворении.

Комбинативная изменчивость является главным источником наблюдаемого генетического разнообразия. Известно, что в геноме человека содержится примерно 30–40 тыс. генов. Около трети всех генов имеют более чем один аллель, т. е. являются полиморфными. Однако даже при наличии лишь небольшого числа локусов, содержащих по несколько аллелей, только при рекомбинации (вследствие перемешивания генных комплексов) возникает колоссальное множество уникальных генотипов.

Так, только при 10 генах, содержащих по 4 аллеля каждый, теоретическое число уникальных диплоидных генотипов составляет 10 миллиардов!

Поскольку около одной трети генов в геноме человека являются полиморфными, то только за счет рекомбинации создается неисчерпаемое генетическое разнообразие человека. В свою очередь неповторимость генетической конституции во многом определяет уникальность и неповторимость каждого человека.

Мутационная изменчивость обусловлена мутациями – устойчивыми изменениями генетического материала и, соответственно, наследуемого признака.

Понятие о мутагенах и мутациях

Мутаген – соединение химической, биологической или физической природы, способное прямо или косвенно повреждать наследственные структуры клетки.

Мутация – в широком смысле слова внезапно возникающее наследуемое изменение. Другими словами мутация – любое структурное или композиционное изменение в ДНК организма (в последовательности нуклеотидов, генов, хромосом), произошедшее спонтанно или индуцированное мутагенами.

По происхождению мутагены можно разделить на *экзогенные* (многие факторы внешней среды) и *эндогенные* (образуются в процессе жизнедеятельности организма).

По природе возникновения различают: физические, химические и биологические мутагены.

К *физическим мутагенам* относятся:

- ионизирующие излучения (например, α -, β - и γ -излучения, рентгеновское излучение, нейтроны);
- радиоактивные элементы (например, радий, радон, изотопы калия, углерода и др.);
- ультрафиолетовое излучение;
- чрезмерно высокая или низкая температура.

К *химическим мутагенам* относятся:

- сильные окислители или восстановители (например, нитраты, нитриты, активные формы кислорода);
- алкилирующие агенты (например, йодацетамид);
- пестициды (например, гербициды, фунгициды);

- некоторые пищевые добавки (например, цикламаты, N нитрозамины, карбаматы и др.);
- полициклические ароматические углеводороды (продукты переработки нефти);
- органические растворители;
- лекарственные препараты (например, цитостатики, ртуть-содержащие средства, иммунодепрессанты) и другие химические соединения.

К биологическим мутагенам относятся:

- некоторые вирусы (например, кори, краснухи, гриппа);
- продукты обмена веществ (например, продукты перекисного окисления липидов);
- антигены некоторых микробов и паразитов.

К наиболее широко распространенным мутагенам, с которыми человек непосредственно контактирует в своей повседневной жизни, относятся: *пестициды*, обладающие исключительно высокой стойкостью к химическому и биологическому разложению, *минеральные и органические удобрения*, являющиеся основными поставщиками в окружающую среду нитросоединений – мутагенных и канцерогенных окислов азота, нитратов, нитритов, нитрозаминов и др. К широко используемым веществам с выявленными мутагенными свойствами относится *полихлорбифенил*, применяющийся в качестве пластификатора, наполнителя, компонента смол, резин, типографских красок, текстильных красителей.

Существенным источником мутагенов в окружающей среде являются промышленные отходы и всевозможные открытые технологические процессы, подвергающие человека действию различных высокорепреактивных соединений, в частности *алкилирующих*. Этому классу соединений характерна высокая реакционная способность, а механизм действия заключается в алкилировании ДНК, т.е. введении в азотистые основания метиловых, этиловых и др. радикалов. Именно в этом классе соединений обнаружены вещества, обладающие огромной мутагенной силой и относительно не влияющие на

жизнеспособность организмов и клеток, названные И.А. Рапопортом *супермутагенами*. Для создания различных типов аэрозолей, изготовления пластмассовых упаковок, изоляционного материала широко используется *винилхлорид*, обладающий мутагенными и канцерогенными свойствами.

Источником мутагенных соединений являются и некоторые пищевые продукты. Так, при консервировании используются такие мутагены, как *формалин, гексаметилентетралин, нитрат калия, нитрат натрия* и др. И хотя сильных мутагенов в пищевых продуктах не выявлено, проблема заключается в оценке суммарного эффекта от соединений, обладающих слабой и средней мутагенной активностью. Определить малую мутагенную активность трудно, к тому же целый ряд веществ, обладающих мутагенной активностью издавна присутствует в часто употребляемых пищевых продуктах (например, *кофеин, танин*) и запретить их использование невозможно.

Некоторые принципы классификации мутаций

Ген может быть охарактеризован по его структуре и действию. Соответственно этому мутации можно классифицировать по тем признакам и свойствам, которые определяются геном, т.е. по фенотипу, а также по характеру изменений в хромосомах, локализации и пр.

Классификация мутаций по локализации в клетке: Следует различать *цитоплазматические* и *ядерные* мутации. Ядерные мутации в отличие от цитоплазматических сегрегируют и рекомбинируют согласно законам Менделя. Цитоплазматические возникают в органеллах цитоплазмы и передаются более сложными путями.

Различают *генеративные* и *соматические* мутации. Первые возникают в клетках полового зачатка и в половых клетках. Соматические – в клетках других тканей тела. Если генеративная мутация возникает в одной клетке на ранней стадии зачаткового пути или деления сперматогониев или оогониев, то она размножится пропорционально количеству делений; при этом половина

половых клеток будет нести мутантную аллель, а половина – нормальную. Особь с такими половыми клетками будет нести «пучек» мутаций – по сути одна и та же, но размноженная. Соматические мутации проявляются мозаично. Особи, несущие участки мутантной ткани, называют мозаиками, или химерами. Необходимо отметить, что поскольку клетки соматических тканей диплоидны, такие мутации могут проявиться только в случае их доминантности, или присутствии рецессивной мутации в гомозиготном состоянии.

Мутаций можно классифицировать по фенотипу: Поскольку гены определяют последовательную цепь процессов при развитии организма, т.е. морфологическую, физиологическую и биохимическую дифференциацию тканей и составляющих их клеток, то классификация мутаций по их действию полезна при изучении закономерностей осуществления наследственности в ходе индивидуального развития организма. По действию мутантного гена, т.е. по его проявлению, чисто условно мутации разделяют на

- *Морфологические* – изменяют характер роста и формирования органов у животных или растений. Например, коротконогость у с/х животных, бескрылость у насекомых.
- *Физиологические* – повышают или понижают жизнеспособность организмов.
- *Биохимические* – собственно мутации, тормозящие или изменяющие синтез определенных химических веществ в организме (следует отметить, что в основе всякого действия генов и всех мутаций лежат биохимические процессы).

Классификация мутаций по действию: Данная классификация впервые была предложена Мёллером в 1932 г. В ее основу положены направление и сила действия мутантной аллели в сравнении с действием нормальной аллели (дикого типа). Согласно этой классификации мутации подразделяют на:

- *Гипоморфные* – мутации, действующие в том же направлении, что и ген дикого (нормального) типа, но дающие несколько ослабленный эффект.

- *Аморфные* – мутации, неактивные в отношении типичного эффекта нормального аллеля (например, альбинизм – пигмент не синтезируется).
- *Антиморфные* – мутации, действие которых является противоположным дикому типу.
- *Неоморфные* – такие мутации, действие которых совершенно отлично от действия генов дикого типа.
- *Гиперморфные* – мутация, в результате которой ген становится более активным.

События, приводящие к возникновению мутаций, называют мутационным процессом (*мутагенезом*). Различают спонтанный и индуцированный мутагенез. Разделение мутационного процесса на спонтанный и индуцированный в определенной степени условно.

Спонтанные мутации возникают самопроизвольно, в ходе естественного метаболизма клеток и 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.

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 действия и/или их последствий) и неконтролируемым (например, в результате облучения при выбросе радиоактивных элементов в среду обитания).

Классификация мутаций на хромосомном уровне

Ядерные изменения, как правило, делят на 3 основных типа (таблица 3).

Таблица 3

Классификация мутаций на хромосомном уровне

Изменения числа хромосом (геномные мутации)		Изменения числа и порядка расположения генов (структурные мутации, аберрации)		Изменения индивидуальных генов (генные, собственно мутации)	
Моноплоидия	Моноплоид (1n)	Делеция	Терминальная (концевая)	Замена оснований	Транзиции пурин–пурин; пиримидин-пиримидин (A ↔ Г; Т ↔ Ц)
	Триплоид (3n);		Интеркалярная (интерстициальная)		Трансверсии Пурин – пиримидин (A↔Т; А↔Ц; Г↔Ц; Г↔Т)
Полиплоидия	Тетраплоид (4n);	Дупликация	–	Вставка (удаление) одного или нескольких оснований (мутация со сдвигом рамки считывания)	Миссенс-мутации (изменение смысла)
	Гексаплоид (6n).	Инверсия	Перицентрическая (охватывающая центромеру)		
Анеуплоидия	Нуллисомик (2n-2);		Парацентрическая (околоцентромерная)		
	Моносомик (2n-1);	Транслокация	Транспозиция (нереципрокная, в пределах одной хромосомы)		
	Трисомик (2n+1);		Робертсоновская (центрическое слияние акроцентриков с потерей коротких плеч)		
Тэтрасомик (2n+2)				Нонсенс-мутации (терминация по сигналу ТК)	

1. Изменения числа хромосом (или геномные мутации). В результате геномных мутаций образуются организмы с отличным от нормального типа количеством хромосом. Эти явления играют большую роль в эволюции растений и широко используются селекционерами для выведения новых сортов и видов растений.

Анеуплоидия. В нормальном хромосомном наборе либо отсутствует одна или более хромосом, либо присутствует одна или более добавочных хромосом.

- *Нуллисомик* – организм, содержащий на одну пару хромосом меньше нормы, общее число хромосом $2n-2$;
- *Моносомик* – организм, содержащий на одну хромосому меньше нормы, общее число хромосом $2n-1$;
- *Трисомик* – в хромосомном наборе присутствует одна лишняя хромосома, общее число хромосом $2n+1$;
- *Тетрасомик* – в хромосомном наборе присутствует две лишние хромосомы, общее число хромосом $2n+2$;

Моноплоидия. Число наборов негомологичных хромосом отличается от двух. Большинство эукариотических организмов диплоидны ($2n$), т.е. несут по два набора негомологичных хромосом в соматической клетке и одному (n) – в гаметах. *Моноплоидные* организмы содержат по одному набору хромосом (n). Заметим, что для некоторых организмов такое положение является нормой (например, самцы пчел);

Полиплоидия. *Полиплоидные* организмы имеют более двух наборов негомологичных хромосом (триплоиды – организм имеет три набора хромосом ($3n$), тетраплоид – четыре ($4n$) и т.д.). Наиболее распространены полиплоидные организмы, у которых число хромосомных наборов в клетке кратно двум: (4 – тетраплоиды, 6 – гексаплоиды, 8 – октоплоиды).

2. Изменение числа и порядка расположения генов (межгенные, или структурные изменения). В основе межгенных изменений лежит разрыв хромосомы. В большинстве случаев фрагменты снова воссоединяются по месту разрыва, и он остается незамеченным. Если же этого не происходит, то либо разорванные концы остаются открытыми, либо могут воссоединиться неправильно, что приводит к хромосомной перестройке. Рассмотрим этот процесс подробнее:

Открытые разрывы. При разрыве хромосомы образуется два фрагмента – ацентрический (без центромеры) и центрический. Ацентрический фрагмент при митозе утрачивается. Судьба центрического фрагмента может быть двоякой: (1) если клетка диплоидна, и утерян незначительный фрагмент (например, концевая нехватка или терминальная делеция) она может выжить и дефицит генов компенсируется целой гомологичной хромосомой. Если такой процесс невозможен, то (2) «липкий» конец поврежденной хромосомы стремится воссоединиться с хроматидой, имеющей аналогичное повреждение.

Хромосомные перестройки. Хромосомные перестройки (их также называют абберациями) возникают в случае двух или более хромосомных разрывов (рис. 15). Они могут затрагивать число генов в хромосомах (делеции и дупликации) и локализацию генов в хромосомах (инверсии и транслокации).

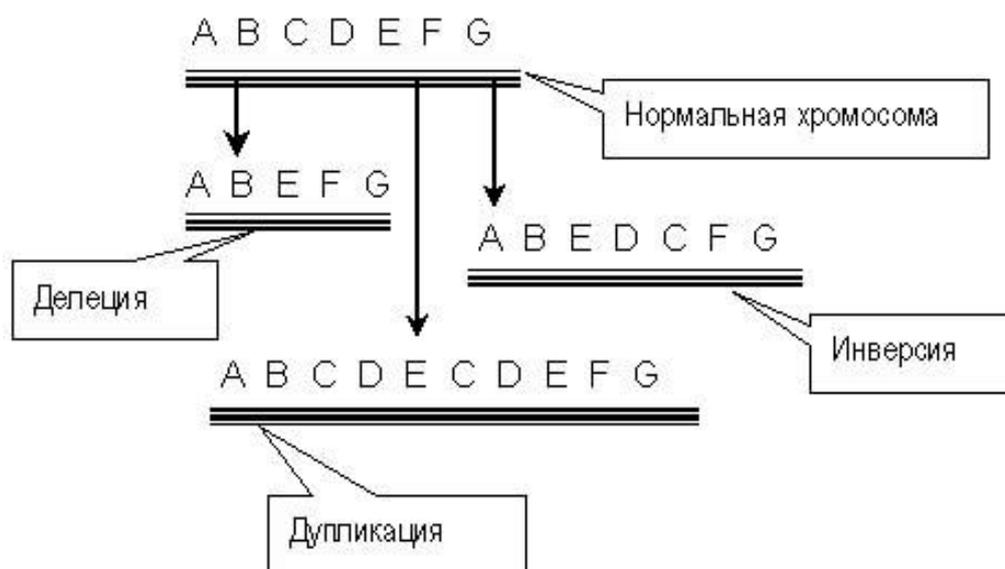


Рис. 15. Схематическое изображение перестроек разного типа

- *Делеция*, или нехватка. Утрачен участок хромосомы. Случай концевой (терминальной) делеции был подробно рассмотрен выше. Интеркалярные (интерстициальные) делеции возникают в случае двух разрывов хромосом с образованием трех фрагментов.
- *Дупликация*, или удвоение. Один из участков хромосомы представлен в хромосомном наборе более одного раза.

- *Инверсия* возникает в результате двух разрывов в одной хромосоме, но при условии, что внутренний фрагмент хромосомы совершит поворот на 180 градусов, т.е. его полярность изменится на обратную. Инверсии не влияют на жизнеспособность клетки и не вызывают фенотипических изменений, за исключением случаев, где важен эффект положения генов. Инвертированный участок хромосомы может включать или не включать центромеру. В первом случае инверсия называется *перичесентрической* (т.е. охватывающей центромеру), а во втором – *парацентрической* (околоцентромерной).

Транслокации. Если разрывы оказываются в двух хромосомах, то при воссоединении возможен обмен фрагментами (рис.16). При симметричном воссоединении образуются новые хромосомы, в которых произошел обмен дистальными участками негомологичных хромосом. Такие транслокации называются *реципрокными*.

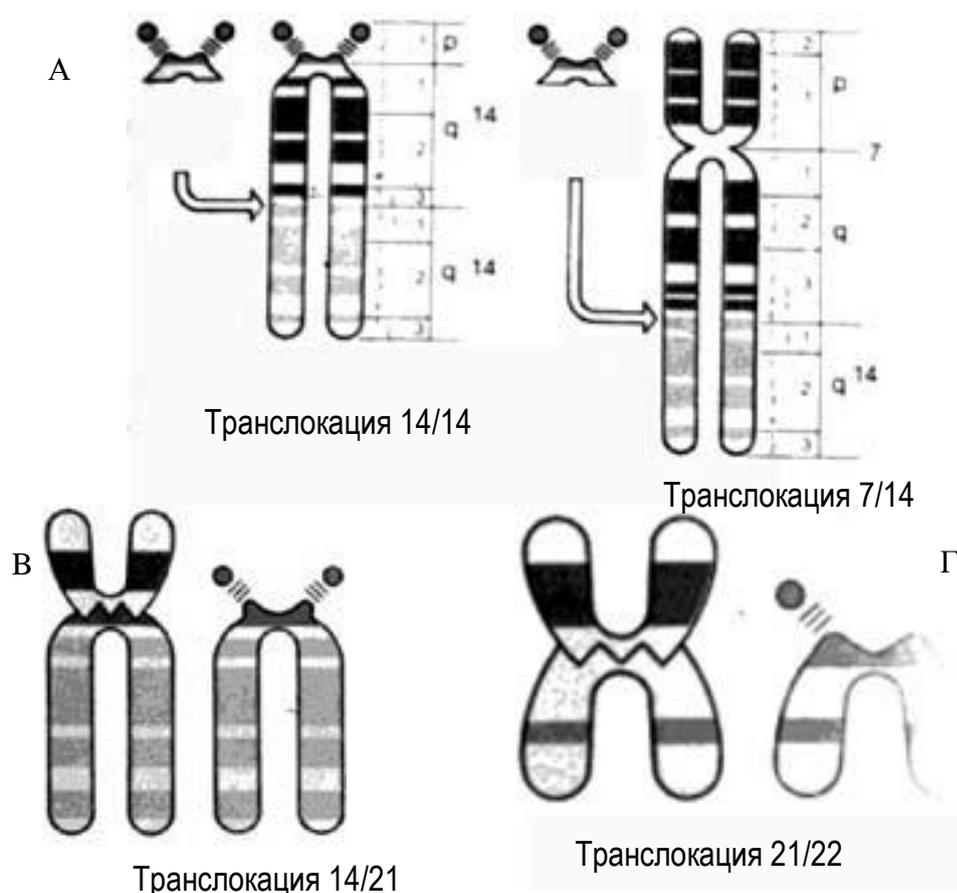


Рис. 16. Типы транслокаций на примере хромосом человека

Участок хромосомы может также изменять свое положение и без реципрокного обмена, оставаясь в той же хромосоме, или включаясь в какую-нибудь другую. Такие нереципрокные транслокации иногда называют *транспозициями*.

В случае соединения двух акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч наблюдается центрическое слияние – *робертсоновская транслокация*.

В отличие от инверсий, транслокации препятствуют нормальному мейозу. У гетерозигот по транслокации две транслоцированные хромосомы и их нормальные гомологи при конъюгации образуют квадривалент, который называется *транслокационным крестом*.

3. Изменения индивидуальных генов (внутригенные изменения, или мутации в наиболее узком смысле этого слова). Более точное название внутригенных мутаций – точковые мутации, так как очень сложно отличить истинные внутригенные мутации от малых структурных изменений типа микроделаций (таблица 3).

Замена оснований. Замены могут быть двух существенно различных типов:

- *Транзиции* – замена одного пурина на другой или одного пиримидина на другой. Возможны 4 типа транзиций: $A \leftrightarrow G$; $T \leftrightarrow C$;
- *Трансверсии* – замена пурина на пиримидин и наоборот. Возможны 8 типов трансверсий: $A \leftrightarrow T$; $A \leftrightarrow C$; $G \leftrightarrow C$; $G \leftrightarrow T$.

В зависимости от того, в каком гене, на каком этапе развития организма произошла замена основания, ее проявление и последствия могут быть различными.

Миссенс-мутации. В структурных генах большинство замен оснований приводит к возникновению мутаций с изменением смысла (*mis-sens*), при которых одна аминокислота заменяется другой. Будет ли эта замена иметь

фенотипическое проявление, зависит от ее характера и положения. Поскольку код вырожден, мутация в кодоне не всегда приводит к замене одной аминокислоты на другую. Последствия замены варьируют в зависимости от ее положения в цистроне.

Нонсенс-мутации. Замена основания может превратить кодон в какой-либо из трех нонсенс-триплетов, которые не кодируют никаких аминокислот (ТК – терминирующий кодон). Такие триплеты не транслируются, приводя к преждевременной терминации растущей полипептидной цепи.

Мутации со сдвигом рамки считывания. Делеция одного или нескольких триплетов влечет за собой утрату одной или нескольких аминокислот из соответствующего полипептида. Фенотипическое проявление зависит от значения утраченных аминокислот для функционирования данного белка. Например, известна делеция, затрагивающая начало цистрона В и конец цистрона А. Мутант с такой делецией, утрачивает функцию А, однако сохраняет функцию В. То есть, оставшаяся часть цистрона В транслируется в нормальную аминокислотную последовательность. Но, если бы было пропущено одно или два основания в триплете, тогда при трансляции, начиная с «усеченного» триплета, все аминокислоты в цепи оказались бы «ошибочными».

Такой «сдвиг рамки» получается при любой делеции или вставке оснований, за исключением тех случаев, когда их число кратно трем. Многие такие мутации являются нонсенс-мутациями, поскольку рано или поздно дают нонсенс-кодон вдоль цепи ДНК.

ВОПРОСЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАНИЯ

1. Составьте схему классификации мутагенов окружающей среды и приведите примеры известных вам мутагенов.
2. Что такое «транзиция» и «трансверсия»? Перечислите все возможные варианты таких нарушений.

3. Что такое «мутация со сдвигом рамки считывания»? Перечислите возможные последствия этих нарушений.

4. Участок молекулы ДНК, кодирующий белок, имеет в норме следующий порядок азотистых оснований:

3'–...А А А А Ц Ц А А А А Т А Ц Т Т А Т А Ц А А ...–5'.

Во время репликации третий слева аденин выпал из цепи. Определить структуру полипептидной цепи, кодируемой данным участком ДНК в норме и после выпадения аденина.

5. Какие изменения произойдут в структуре белка, если в кодирующем его участке ДНК 3'–...Т А А Ц А А А Г А А Ц А А А А ...–5' между 10-м и 11-м нуклеотидами произойдет вставка цитозина?

6. В результате миссенс-мутации, связанной с заменой в шестом кодирующем триплете ДНК тимина на аденин (исходный триплет ЦТЦ видоизменяется в триплет ЦАЦ), синтезируется мутантный гемоглобин (HbS), являющийся причиной появления серповидных эритроцитов. В случае гомозиготного состояния по данному признаку у человека развивается тяжелая форма серповидно-клеточной анемии. Определите какая аминокислота β-цепочки мутантного гемоглобина приводит к данному заболеванию.

7. Четвертый полипептид в нормальном гемоглобине человека состоит из 146 аминокислот. Первые семь аминокислот: *валин – гистидин – лейцин – треонин – пролин – глутаминовая кислота – глутаминовая кислота*. У больного серповидно-клеточной анемией состав аминокислот четвертого полипептида гемоглобина следующий: *валин – гистидин – лейцин – треонин – проли – валин – глутаминовая кислота*. Определите тип мутаций, приведших к заболеванию.

8. Проанализируйте возможные последствия изменений в составе синтезируемого полипептида при возникновении следующих мутационных событий в структуре одного из информационных триплетов молекулы ДНК:

- a) замена триплета ААА на триплет АГА
- b) замена триплета ГГЦ на триплет ГГГ
- c) замена триплета ЦЦЦ на триплет ЦЦА
- d) замена триплета АТА на триплет АТЦ
- e) замена триплета АЦЦ на триплет АЦТ
- f) замена триплета ААТ на триплет АЦТ

9. Проанализируйте характер следующих генных мутаций и сделайте заключение о типе мутационного изменения ДНК с учетом возможности (невозможности) нарушения в структуре кодируемого полипептида:

фрагмент нормальной нити ДНК 3'–...Г А Т А Ц Ц А Г Т А А Т ...–5'

- a) фрагмент мутантной ДНК 3'–...Г А Т А Ц Г А Г Т А А Т ...–5'
- b) фрагмент мутантной ДНК 3'–...Г А Т А Т Ц А Г Т А А Т ...–5'
- c) фрагмент мутантной ДНК 3'–...Г А Ц А Ц Ц А Г Ц А А Т ...–5'
- d) фрагмент мутантной ДНК 3'–...Г Т А Ц Ц А Г Т А А Т А ...–5'

ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Основные методы исследования генетики человека

Генеалогический метод предложен в 1883 г. Ф. Гальтоном. Это метод анализа родословных (прослеживание наследования нормального или патологического признака в семье с указанием типа родственных связей между членами родословной). В медицинской генетике его называют *клинико-генеалогическим*, так как он сочетается с методами клинического исследования патологических признаков.

Суть метода: выявление родственных связей и прослеживание изучаемого признака среди близких, далеких, прямых и непрямых родственников.

Этапы метода:

1. Сбор сведений о родственниках у пробанда (человека, обратившегося к врачу-генетику).
2. Составление родословной.
3. Анализ родословной.

Метод применяется для установления наследственного характера признака, типа наследования, генотипов членов родословной, пенетрантности (частоты проявления *гена* в фенотипе его носителей).

Для построения родословных используется система символов, предложенная в 1931 г. английским ученым Юстом (рис.17).

При построении родословных необходимо соблюдать следующие правила:

- необходимо выяснить по собранному анамнезу число поколений;
- родословная начинается с пробанда;
- каждое поколение нумеруется римскими цифрами слева;
- символы, обозначающие особей одного поколения, располагаются на горизонтальной линии и нумеруются арабскими цифрами.

Анализ родословной позволяет выявить следующие *типы наследования* признаков: аутосомно-доминантный; аутосомно-рецессивный; сцепленный с

X-хромосомой (с полом) доминантный; сцепленный с X-хромосомой (с полом) рецессивный; голландрический (сцепленный с Y-хромосомой).

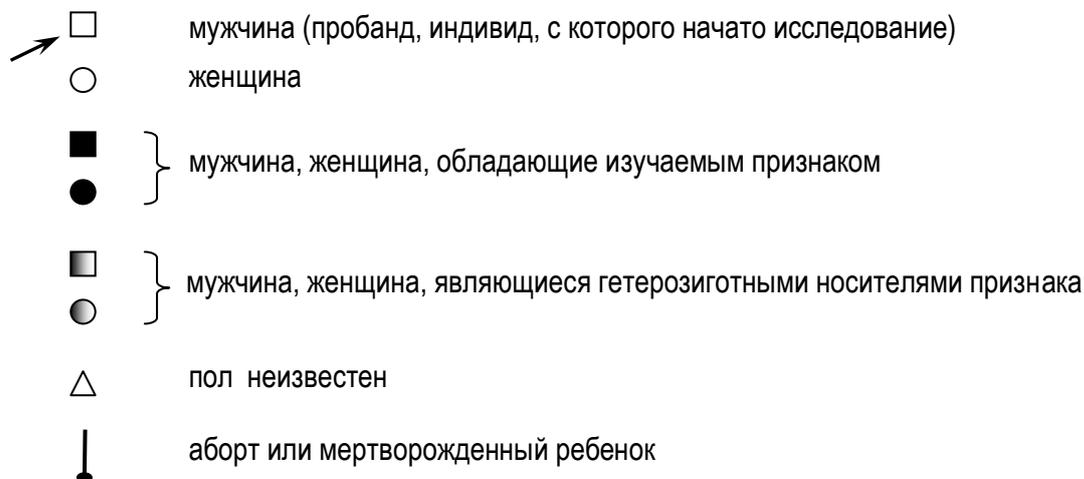


Рис 17. Символика, используемая при составлении родословных

Аутосомно-доминантный тип наследования:

- Больные встречаются в каждом поколении.
- Болеют в равной степени и мужчины, и женщины.
- Больной ребенок рождается у больных родителей с вероятностью 100%, если они гомозиготны; 75%, если они гетерозиготны.

- Вероятность рождения больного ребенка у здоровых родителей 0%.
- Аутосомно-рецессивный тип наследования:*
- Больные встречаются не в каждом поколении.
 - Болеют в равной степени и мужчины, и женщины.
 - Вероятность рождения больного ребенка у здоровых родителей 25%, если они гетерозиготны; 0%, если они оба или один из них гомозиготен по доминантному («нормальному») гену.

- Часто проявляется при близкородственных браках.

Сцепленный с X-хромосомой (с полом) доминантный тип наследования:

- Больные встречаются в каждом поколении.
- Болеют в большей степени женщины.
- Если отец болен, то все его дочери больны.
- Больной ребенок рождается у больных родителей с вероятностью 100%, если мать гомозиготна, и 75%, если мать гетерозиготна.
- Вероятность рождения больного ребенка у здоровых родителей 0%.

Сцепленный с X-хромосомой (с полом) рецессивный тип наследования:

- Больные встречаются не в каждом поколении.
- Болеют в основном мужчины.
- Вероятность рождения больного мальчика у здоровых родителей 25%, больной девочки – 0%.

Голандрический (сцепленный с Y-хромосомой) тип наследования:

- Больные встречаются в каждом поколении.
- Болеют только мужчины.
- Если отец болен, то все его сыновья больны.
- Вероятность рождения больного мальчика у больного отца 100%.

Близнецовый метод (предложен в 1876 г. Ф. Гальтоном для изучения генетических закономерностей на близнецах).

Суть метода: сравнение признаков у различных групп близнецов, исходя из их сходства (конкордантности) или различия (дискордантности).

Этапы метода:

1. Составление выборки близнецов из всей популяции.
2. Диагностика зиготности близнецов.
3. Установление соотносительной роли наследственности и среды в формировании признака.

Для оценки роли наследственности и среды в формировании и развитии признака используют *формулу Хольцингера*:

$$H = (КМБ\% - КДБ\%) / 100\% - КДБ\%$$

где H – доля наследственных факторов,

КМБ% – конкордантность монозиготных близнецов в процентах

КДБ% – конкордантность дизиготных близнецов в процентах

Если H больше 0,5, то в формировании признака большую роль играет генотип, если H меньше 0,5, то большую роль играет среда.

Цитогенетический метод – это изучение кариотипа с использованием микроскопии.

Этапы метода:

1. Получение и культивирование клеток (лимфоциты, фибробласты) на искусственных питательных средах.
2. Добавление в питательную среду фитогемагглютинина для стимуляции клеточного деления.
3. Остановка деления клетки на стадии метафазы добавлением колхицина.
4. Обработка клеток гипотоническим раствором $NaCl$, вследствие чего разрушается клеточная оболочка и получается «россыпь» хромосом.
5. Окрашивание хромосом специфическими красителями.
6. Микроскопирование и фотографирование хромосом.
7. Составление идиограммы и ее анализ.

Метод позволяет диагностировать геномные и хромосомные мутации, определить генетический пол организма.

Биохимические методы. Причиной большинства наследственных моногенных заболеваний являются дефекты обмена веществ, связанные с ферментопатиями (нарушениями структуры ферментов, участвующих в реакциях обмена). При этом в организме накапливаются промежуточные продукты обмена, поэтому, определяя их или активность ферментов с помощью биохимических методов, можно диагностировать наследственные болезни обмена веществ, обусловленные генными мутациями. Количественные биохимические методы (нагрузочные тесты) позволяют выявить гетерозиготное носительство патологического рецессивного гена.

Дерматоглифический анализ – это изучение гребешковой кожи человека (кожи подушечек пальцев, ладонной стороны кистей и подошвенной стороны стоп), где сильно выражен сосочковый слой дермы.

Метод применяется:

- а) для установления зиготности близнецов;
- б) как экспресс-метод диагностики врожденного компонента некоторых наследственных заболеваний.

Обычно при геномной патологии отмечается сочетание некоторых показателей: радиальные петли на 4 и 5 пальцах, четырехпальцевая борозда, главный ладонный угол от 60° до 80° и др.

Химические методы основаны на качественных цветных химических реакциях. Используются для предварительной диагностики наследственных болезней обмена веществ. Как скрининг-тест диагностики *фенилкетонурии* используется метод смачивания мочой ребенка полосок бумаги, пропитанной 10% раствором FeCl_3 (проба Фелинга) или 2,4 динитрофенил-гидразина. При наличии в моче фенилпировиноградной кислоты появляется зеленоватое окрашивание фильтровальной бумаги.

Определение X- и Y- полового хроматина. Для исследования используются клетки буккального эпителия или лейкоциты. X-хроматин определяется при окрашивании препарата ацеторсеином, а Y-хроматин – при

окрашивании акрихинипритом. Эти методы позволяют выявить число половых хромосом в кариотипе (число X-хромосом всегда на одну больше, чем число глыбок X-хроматина, число Y-хромосом равно числу глыбок Y-хроматина); установить генетический пол особи, диагностировать хромосомные болезни пола (в комплексе с другими методами).

Методы пренатальной (дородовой) диагностики наследственных болезней позволяют установить наследственные дефекты плода на ранних стадиях беременности. С их помощью возможно задолго до рождения ребенка определить заболевание, и если необходимо, прервать беременность.

Основными показателями к проведению пренатальной диагностики являются:

- Точно установленное наследственное заболевание в семье.
- Возраст матери выше 35 лет, отца – от 40 лет.
- Наличие в семье заболевания, сцепленного с полом.
- Наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей (особенно транслокаций и инверсий).
- Гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при аутосомно-рецессивном заболевании.
- Наличие в анамнезе беременной длительной работы на вредных для здоровья производствах или проживания в местах с повышенным радиационным фоном и др.
- Повторные спонтанные прерывания беременности или рождение ребенка с врожденными пороками развития, сахарный диабет, эпилепсия, инфекции у беременной, лекарственная терапия.

Методы пренатальной диагностики можно разделить на:

1) *Просеивающие*: позволяют выделить женщин, имеющих повышенный риск рождения ребенка с врожденной патологией или наследственной болезнью. Методы доступны для широкого применения и относительно недороги. К просеивающим методам относят:

- определение концентрации α -фетопротеина (АФП);

- определение уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ);
- определение уровня несвязанного эстриола;
- выявление ассоциированного с беременностью плазменного белка А;
- выделение клеток или ДНК плода из организма матери.

2) *Неинвазивные*: методы обследования плода без оперативного вмешательства. В настоящее время к ним относится ультразвуковое исследование плода (УЗИ). УЗИ можно применять как при просеивающем, так и при уточняющем методах. Накопленные данные показывают, что УЗИ не приносит вреда плоду. В некоторых странах УЗИ проводят всем беременным. Это позволяет предупредить рождение 2–3-х детей с серьезными врожденными пороками развития на 1 000 новорожденных, что составляет примерно 30% всех детей с такой патологией.

3) *Инвазивные*: методы основанные на анализе генетического материала клеток или тканей плода. Проводятся по строгим показаниям. К инвазивным методам относят:

- биопсия хориона и плаценты (для цитогенетических, биохимических исследований и анализа ДНК);
- амниоцентез (забор амниотической жидкости плода для диагностики генных, хромосомных и геномных мутаций);
- кордоцентез (взятие крови из пуповины с целью ранней диагностики наследственных болезней крови);
- фетоскопия (введение фиброоптического эндоскопа в полость амниона с целью осмотра плода, плаценты, пуповины и др).

Наследственные болезни

Наследственные болезни – это патологические состояния, в основе которых лежит изменение наследственного материала (мутация). В развитии таких заболеваний главную роль играют нарушения в структуре гена или хромосомы. К 1992 г. насчитывалось уже 5 710 типов наследственных заболеваний. Все наследственные болезни по характеру изменения наследственных структур принято разделять на три большие группы:

хромосомные, моногенные; полигенные (болезни с наследственным предрасположением – мультифакториальные). Поскольку именно хромосомные и моногенные болезни обуславливают 80% умственной отсталости, 70% врожденной слепоты, до 50% врожденной глухоты у детей с особенностями психофизического развития, остановимся на характеристике этих групп заболеваний.

Хромосомные болезни

Хромосомные болезни – группа патологических состояний, обусловленных мутационными изменениями в хромосомном наборе (таблица 4).

Таблица 4

Частота встречаемости заболеваний, вызванных различными типами анеуплоидии у человека

Тип мутации	Синдромы	Частота среди новорожденных
А у т о с о м ы		
Трисомия 21 47, XX(XY)+21	Дауна	1/700
Трисомия 13 47, XX(XY)+13	Патау	1/5 000
Трисомия 18 47, XX(XY)+18	Эдвардса	1/10 000
П о л о в ы е х р о м о с о м ы (ж е н с к и е)		
XO, Моносомия 45, XO	Шерешевского-Тернера	1/500
XXX, Трисомия 47, XXX	XXX-синдром	1/700
П о л о в ы е х р о м о с о м ы (м у ж с к и е)		
XXY 47, XXY	Клайнфельтера	1/500
XXYY 48, XXYY	Клайнфельтера	1/500
XYY 47, XYY	Дубль Y	1/1 000

Показано, что примерно у 40% спонтанных аборт и 6% всех мертворожденных имеются изменения на хромосомном уровне. В то же

время, около 6 из 1000 новорожденных имеют хромосомные нарушения, а удельный вес хромосомных болезней в группе детей с врожденными аномалиями составляет около 50%. Клинически почти все хромосомные болезни проявляются нарушением интеллектуального развития; множественными врожденными пороками. Это может быть умственное и физическое недоразвитие, пороки развития скелета, деформация черепа, микроцефалия, эпикант и мн. др.

Механизм возникновения геномных мутаций связан с патологией нарушения нормального расхождения хромосом в мейозе (анафаза-I и анафаза-II), в результате чего образуются аномальные гаметы (по количеству хромосом), после оплодотворения которых возникают гетероплоидные зиготы (рис. 18).

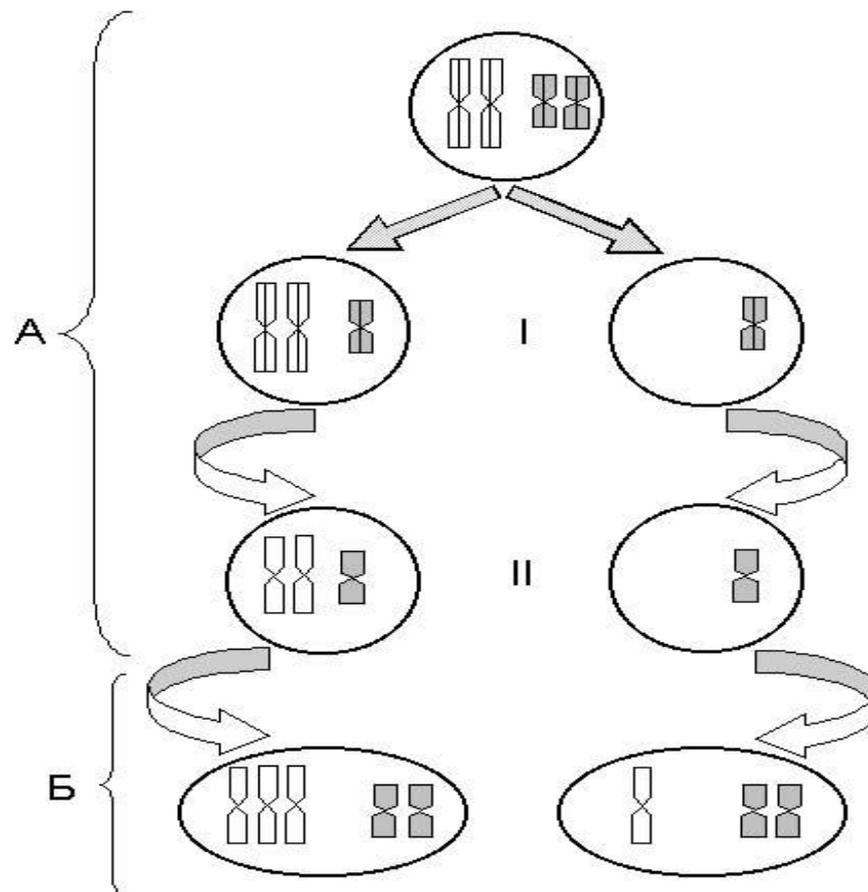


Рис. 18. Схематическое изображение нерасхождения одной пары хромосом в I мейотическом делении;
 А – мейотическое деление I и II;
 Б – зиготы: 1 – трисомия, 2 – моносомия

Хромосомные мутации (хромосомные перестройки, хромосомные aberrации) приводят к изменению числа, размеров и организации хромосом. В случае гетероплоидии особенно тяжелы моносомии. Моносомии по аутосомам заканчиваются летально еще в первые дни эмбрионального развития или приводят к гибели зародыша на более поздних стадиях (спонтанные аборт). Полные трисомии описаны у человека по большому количеству хромосом: 8, 9, 13, 14, 18, 21, X, Y. Наиболее изученными синдромами, в основе которых лежат нарушения в системе аутосом (геномные мутации, хромосомные мутации) являются трисомии 21, 13, 18, транслокационная форма Дауна, синдром «кошачьего крика», в системе половых хромосом трисомии XXУ, XXX, ХУУ и моносомия ХО.

Болезнь Дауна (трисомия 21; 47,XX(XY)+21)

Диагностика болезни Дауна уже у новорожденного не вызывает затруднений. При болезни Дауна встречается от 9 до 29 соматических аномалий. Наиболее часто при этом синдроме встречаются: брахицефальный череп со сглаженным затылком и уплощенным лицом; эпикант (вертикальная складка кожи полулунной формы, прикрывающая внутренний угол глаза); пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке). Характерны маленькие недоразвитые ушные раковины; увеличенный «складчатый» язык; широкие кисти с короткими пальцами и укороченными искривленными пятыми пальцами (клинодактилия); поперечная борозда на одной или обеих ладонях («обезьянья складка»); расширенные промежутки между 1 и 2-м пальцами стоп. Интеллектуальный дефект больных углубляется с возрастом. Известно, что примерно у 60% детей с болезнью Дауна имеются разные формы патологии глаз, а у 70% обнаруживают тугоухость.

Большое внимание в последние годы уделяется изучению патогенеза синдрома Дауна. В настоящее время предложена объединенная генетическая гипотеза синдрома Дауна и болезни Альцгеймера. В статусе таких больных выявляется преждевременное старение, преобладание дегенеративных

сосудистых нарушений, сахарный диабет, катаракта. Характерным является избирательное накопление пигмента липофусцина (липофусциноз), избирательное повреждение холинергических нейронов в базальных ганглиях, склонность к злокачественным новообразованиям, специфические нарушения слуха и другие признаки, а главное – характерные нарушения интеллекта, напоминающие таковые при старческой болезни Альцгеймера. Следует отметить, что для всех прогерий (синдромов преждевременного старения) характерны нарушения ДНК-геликаз – ферментов, расплетающих нити ДНК при репликации, рекомбинации и репарации ДНК.

Использование цитогенетических методов исследования показало, что примерно 80% всех случаев простой трисомии 21 имеет материнское происхождение и около 20% – отцовское. При этом лишь 20% всех случаев «материнского» синдрома Дауна обусловлено нерасхождением хромосом 21-ой пары во втором делении мейоза, а остальные – ошибками первого деления мейоза.

Болезнь Дауна транслокационной формы (46,XX(XY)t14(13,15,22)/21)

Транслокационные формы синдрома Дауна наблюдаются в 3–4% случаев. Число определяемых хромосом в данном варианте болезни нормальное – 46, так как дополнительная хромосома 21 перенесена на одну из аутосом (13, 14, 15 или 22) (рис.19).

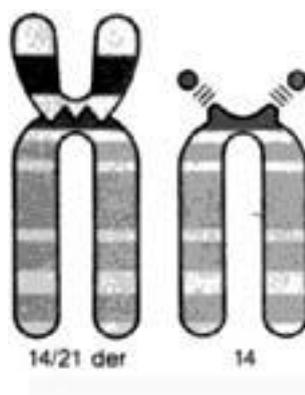


Рис. 19 Транслокация 14/21.

При этом один из фенотипически здоровых родителей является носителем сбалансированной транслокации. В кариотипе этих родителей насчитывается 45 хромосом, а одна из аутосом состоит как бы из двух частей и содержит генетический материал недостающей хромосомы, поэтому при общем числе хромосом, равном 45, нет утери генетического материала (рис. 20). Примерно в 1/3 всех случаев транслокационный вариант синдрома Дауна имеет наследственный характер. Выявление у кого-либо из родителей сбалансированной транслокации определяет необходимость пренатальной диагностики.

Синдром Эдвардса (трисомия 18; 47, XX(XY)+18)

При кариотипировании больных выявляется лишняя хромосома из группы E (хромосома 18). Фенотипические проявления синдрома Эдвардса довольно характерны. Это наличие долихоцефального черепа, сдавленного с боков, с низким лбом и широким выступающим затылком; глазные щели узкие; эпикант; нижняя челюсть маленькая, скошена назад (микроретрогнатия); рот маленький, треугольной формы с короткой верхней губой; шея короткая, с крыловидной складкой.

При данном синдроме типичны аномалии опорно-двигательного аппарата: кисти и пальцы рук короткие, пятые пальцы искривлены, пальцы сжаты в кулак, второй и пятый пальцы расположены сверху и прикрывают прижатые к ладони второй и четвертый пальцы; первый палец стопы короткий и широкий, синдактилия второго и третьего пальцев; форма стопы в виде «качалки».

Почти 95% больных имеют пороки сердца, крупных сосудов, мочеполовой системы, аномалии органов пищеварения. Прогноз для жизни неблагоприятный.

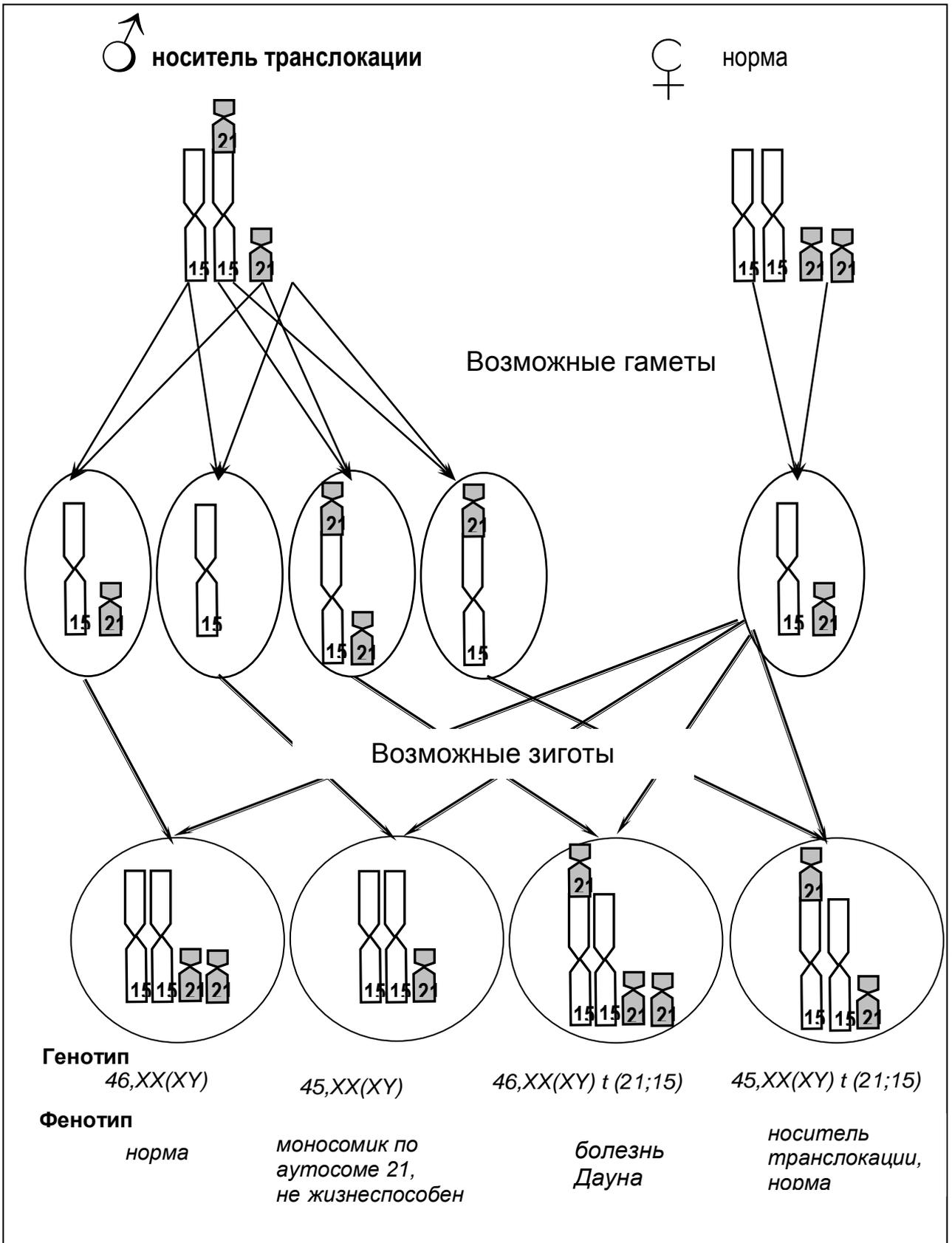


Рис.20 Схема образования транслокации, характерной для болезни Дауна

Синдром Патау (трисомия 13; 47, XX(XY)+13)

При кариологическом анализе соматических клеток больных выявляется лишняя хромосома из группы D (хромосома 13). Клиническая картина типична: микроцефальный череп с низким скошенным лбом и вдавленными височными областями, узкие глазные щели, расположенные горизонтально, расстояние между ними уменьшено (гипотелоризм), почти всегда встречается глазная патология. Ушные раковины расположены низко, маленькие мочки прижаты к голове, завитки неправильной формы; череп с углублениями в теменно-затылочной области, расстояние между теменными буграми увеличено.

Демонстративным признаком синдрома Патау являются «заячья губа» и «волчья пасть». Расщелины могут быть как двусторонними, так и односторонними. Почти всегда расщепление верхней губы сопровождается расщелиной неба.

Характерны также такие аномалии костно-мышечной системы, как полидактилия на верхних и нижних конечностях, второй и четвертый пальцы согнуты, приведены к ладони и перекрыты первым и пятым пальцами. Выявляются дефекты развития практически всех систем и органов. Мозг часто не разделен на полушария, наблюдается гипоплазия лобных долей, мозжечка.

У 50% больных выявляются пороки развития мочевыводящих путей: кистозная почка, гидронефроз, дисплазия почек, у 50% девочек находят удвоение влагалища и двурогую матку с гипоплазией яичников. Прогноз для жизни неблагоприятный.

Синдром «кошачьего крика» (синдром 5p-, 46XX(XY)del(5p-))

Наиболее частый из всех синдромов делеции аутосом – синдром делеции короткого плеча хромосомы 5. У больных при кариологическом анализе обнаруживается укорочение короткого плеча одной из хромосом группы В.

Фенотипическими признаками синдрома являются: микроцефалия; круглое «лунообразное» лицо в первые годы жизни и узкое лицо в старшем возрасте; антимоноголоидный разрез глаз, эпикант, косоглазие, катаракта, очаги пигментации сетчатки, атрофия зрительных нервов; плоская спинка носа, высокое небо. Ушные раковины деформированы; синдактилия пальцев ног, косолапость, мышечная гипотония. Своеобразный симптом – плач при рождении, напоминающий крик кошки. Он присутствует у детей первого года жизни и обусловлен нарушением деятельности центральной нервной системы и изменениями гортани (уменьшение надгортанника, сужение гортани, отечность слизистой оболочки).

Прогноз для жизни зависит от выраженности симптомов. Многие больные доживают до подросткового возраста. Умственная отсталость всегда глубокая. Окончательный диагноз устанавливается в результате исследования кариотипа.

Синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X; 45, XO)

Для синдрома характерно отсутствие в кариотипе половой X-хромосомы. Частота встречаемости 1:3000, среди девочек, страдающих олигофренией – 1:1500. Частота синдрома возрастает среди низкорослых женщин с недоразвитием вторичных половых признаков и аменореей.

Большинство больных с синдромом Шерешевского–Тернера имеют нормальный или близкий к норме интеллект, но умственная отсталость у них встречается чаще, чем в общей популяции. Интеллектуальные нарушения обычно сочетаются с недоразвитием эмоционально-волевой сферы: больные повышено внушаемы, несколько не критичны, упрямы, часто эйфоричны.

Диагностика синдрома возможна уже в период новорожденности, так у новорожденной отмечается отечность кистей и стоп, низкий рост волос на шее, шея короткая с крыловидными складками, идущими от сосцевидных отростков к плечам. Характерна чрезмерная подвижность кожи на шее. Отмечаются множественные аномалии развития: эпикант, антимоноголоидный

разрез глаз; низко расположенные ушные раковины; гипомимия («лицо сфинкса»); высокое небо, аномалии зубов.

Характерны разнообразные скелетные нарушения, например «щитообразная» широкая грудная клетка, гипоплазия или сращение I и II шейных позвонков, широкие кисти с короткими IV и V пальцами, деформация локтевых и коленных суставов, укороченные III и IV пальцы стоп, синдактилия.

Важными диагностическими признаками являются также врожденные пороки сердца, низкий рост (в 98% случаев), половой инфантилизм с первичной аминореей, часты гипоплазия или гипертрофия ногтевых пластинок, гиперпигментация кожи. Наблюдаются дефекты зрения (22%) и слуха (52%).

Офтальмологическое обследование выявляет бледность сосков зрительного нерва, микрофтальм, катаракту, сужение артерий глазного дна. Дерматоглифическое исследование выявляет изменение кожных узоров пальцев и ладоней.

Диагноз может быть установлен с помощью цитологического метода исследования полового хроматина и кариологического анализа.

Синдром трисомии (47, XXX)

Для синдрома характерно наличие в кариотипе дополнительных X-хромосом. Частота трисомии X среди новорожденных девочек 1:800. Частота возрастает среди пациенток психиатрических больниц. В период новорожденности и детства редко можно выявить какие-либо фенотипические особенности, имеющие диагностическое значение. Основная психопатологическая особенность синдрома – проявление эмоциональной незрелости и эмоционально-поведенческие нарушения с невротическими и неврозоподобными расстройствами, иногда со склонностью к аутоагрессии. В раннем возрасте характерно выраженное отставание в развитии речи. У женщин с трисомией X часто наблюдается эндокринный дисбаланс,

бесплодие, преждевременный климакс. Могут наблюдаться более сложные полисомии X: тетрасомия (XXXX) и пентасомия (XXXXX). Считается, что степень психического недоразвития коррелирует с числом дополнительных X-хромосом. У женщин с полисомией X увеличена частота психических заболеваний (шизофрении, эпилепсии, маниакально-депрессивного психоза). Окончательный диагноз устанавливается на основании цитологического обследования щечного эпителия в результате обнаружения глыбок полового хроматина в кариотипе.

Синдром Клайнфельтера (47, XXУ)

Для синдрома характерно наличие в кариотипе мужчины дополнительной половой X-хромосомы. Частота синдрома составляет в среднем 1 на 850 новорожденных мужского пола и 1–2.5% у больных олигофренией в степени дебильности. Клинические проявления достаточно вариабельны. Обязательными диагностическими критериями являются гипогенитализм и гипогонадизм. Характерными признаками также являются: высокий рост, высокое стояние таза, евнухоидные пропорции, астеническое телосложение, узкие плечи, удлиненные конечности.

Мышечная система развита слабо. Это особенно четко проявляется в препубертантном и пубертантном возрасте. У взрослых нередко встречаются склонность к ожирению по женскому типу, гинекомастия, слабое подмышечное оволосение, оволосение на лобке по женскому типу. Отмечают недоразвитие вторичных половых признаков с гипоплазией яичек и часто полового члена. Мужчины с синдромом Клайнфельтера бесплодны. Частыми являются различные диспластические признаки: брахицефалия; низкий рост волос на затылке, уплощенный затылок; гипертелоризм; эпикант; деформация ушных раковин; выступающие надбровные дуги; аномалии зубов; искривление и укорочение пальцев.

Болезнь часто сопровождается задержкой психического развития. Диагноз может быть установлен на основании кариологического анализа, обнаружения глыбок полового хроматина в щечном эпителии.

Синдром дубль Y (47, XYY)

Синдром характеризуется наличием в кариотипе дополнительной Y-хромосомы. Наблюдается у мальчиков и мужчин высокого роста. Частота среди новорожденных мальчиков 1:840. Выраженных нарушений фенотипа может не наблюдаться. Примерно у 80% лиц с данным синдромом наблюдаются признаки психического недоразвития в сочетании с нарушениями эмоционально-волевой сферы и поведения. Больные испытывают трудности в социальной адаптации. Для многих характерны замедленность и ригидность мышления, речи и моторики, часто снижена способность к самокритике. Наблюдается сочетание умственной отсталости с психопатоподобным поведением, агрессивностью, расторможенностью и извращением влечения. Отмечаются самоуверенность, импульсивность, гиперсексуальность. Окончательный диагноз устанавливается при цитологическом обследовании.

Высказывается предположение, что психопатоподобные формы поведения при наличии несбалансированного кариотипа по половым хромосомам связаны с вторичными изменениями в деятельности нервной системы как следствие нарушений гормональной сферы.

Моногенные болезни

Моногенные болезни возникают в результате поражения генетического материала (ДНК) на уровне одного гена. Нарушение синтеза белка при мутации соответствующего гена приводит к количественному или качественному изменению белка в организме. Генные мутации у человека являются причинами многих форм наследственной патологии. Если изменяется белок–фермент, выполняющий каталитическую функцию, то

нарушается сложная цепь превращения вещества в организме: ген → фермент → биохимическая реакция → признак. В биологической литературе такого рода изменения принято называть биохимическими мутациями, в медицинской литературе их называют наследственными дефектами обмена веществ или наследственными энзимопатиями. Функциональная неполноценность ферментной системы ведет к резкому нарушению определенного биохимического процесса или биохимическому блоку. Метаболический блок можно определить по накоплению в организме вещества, которое образуется на стадии, предшествующей этому блоку (рис 21).

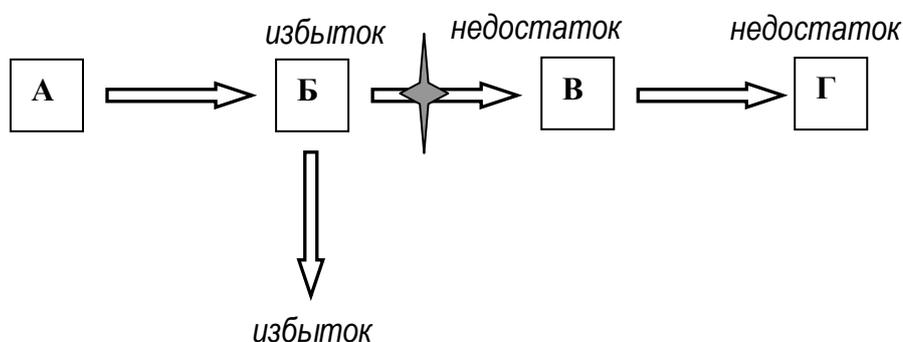


Рис. 21. Метаболические сдвиги при мутационной блокаде превращения одного вещества (Б) в другое (В)

Выпадение одного единственного метаболического звена приводит к серьезным вторичным расстройствам обмена веществ и к множественным патологическим изменениям в организме.

Степень снижения активности фермента может быть разной как при различных энзимопатиях, так и при данной энзимопатии. Снижение активности фермента или его отсутствие может быть обусловлено разными мутациями, происходящими в разных кодонах гена.

Кроме того, снижение активности фермента может быть связано с мутационным дефектом одного из компонентов ферментной системы. Следовательно, одни и те же биохимические изменения могут быть вызваны аллельными мутациями или мутациями в нескольких неаллельных генах.

Таким образом, одна и та же энзимопатия может иметь несколько генетических форм. Это явление получило название генетической гетерогенности.

Широкая генетическая гетерогенность энзимопатии в значительной мере определяет изменчивость их клинических проявлений. Однако только особенностями мутантного гена нельзя объяснить неодинаковое проявление болезни у разных больных. В значительной степени ген проявляется во взаимосвязи с другими генами, которые могут усилить или затормозить проявление основного гена. Они могут изменить феномен наследственной болезни. Основной ген, в свою очередь, влияет на проявление других генов, благодаря чему у больного могут выявляться дополнительные, несвойственные основному заболеванию симптомы.

Таким образом, эффект мутантного гена можно рассматривать, как многоступенчатый процесс, первой ступенью которого является первичный биохимический дефект, второй – вовлечение в процесс других ферментных систем и развитие сложных метаболических расстройств, третий – формирование клинического феномена болезни.

К моногенным болезням относится большинство наследственных болезней обмена (фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз, гликогенозы и др.). Моногенные болезни наследуются в соответствии с законами Менделя и различаются типом наследования (таблица 5).

Синдром Ваарденбурга

Синдром Ваарденбурга имеет следующие клинические признаки: телекант (латеральное смещение внутреннего угла глаза), гетерохромия радужки, седая прядь надо лбом и врожденная глухота. Телекант в сочетании с широкой и приподнятой спинкой носа и сросшимися бровями создает весьма своеобразный облик пораженных – «греческий профиль».

Генные болезни, соответствующие определенным типам наследования

Тип наследования	Заболевание	Локализация мутантного гена	Критерии наследования
аутосомно–доминантный	Синдром Ваарденбурга	2q37 Атрофия кортиева органа, врожденная глухота.	<ul style="list-style-type: none"> • Проявление признака у гетерозиготных носителей гена. • При анализе родословной признак выявляется в каждом поколении. • Пенетрантность патологических проявлений почти всегда ниже 100%. • Различная выраженность клинических проявлений не только между разными семьями, но и внутри каждой семьи. • Клинические признаки могут появиться не сразу после рождения, а спустя много лет. • Здоровые члены семьи не могут иметь больных детей.
	Синдром Марфана	15q21 Порок развития соединительной ткани.	
	Синдром Реклингхаузена (нейрофиброматоз)	I типа–17q11.2 II типа–22q12.2 Отсутствие супрессора (I) и наличие ингибитора (II) опухолевого роста.	
аутосомно–рецессивный	Фенилкетонурия (ФКУ)	12q22 Нет синтеза фенилаланин-гидроксилазы.	<ul style="list-style-type: none"> • Мутантный ген проявляется только у гомозигот по рецессивному гену. • Если родители гетерозиготны, то вероятность рождения больного ребенка составляет 25%. • При анализе родословной мутантный ген проявляется не в каждом поколении. • Вероятность проявления мутантного гена возрастает в родственных браках. • Частота проявления мутантного гена у лиц женского и мужского пола одинакова.
	Гомоцистинурия	21q22 Нет синтеза цистатионин-синтазы.	
	Галактоземия	9p13 Нет синтеза галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы	
	Синдром Ушера	14q	
сцепленный с полом (рецессивный, сцепленный с X-хромосомой)	Синдром Мартина–Белла (ломкой X-хромосомы)	Xq27.3 Нет синтеза белка FMR1.	<ul style="list-style-type: none"> • Мутантный ген (рецессивный) проявляется преимущественно у лиц мужского пола. • Если отец болен, мать здорова, то все дочери будут гетерозиготными носительницами. • Если отец здоров, мать фенотипически здорова (т.е. она носительница мутантного гена), то вероятность рождения больных сыновей составит 50%. • Если мутантный ген, локализованный в X-хромосоме, является доминантным, то он проявляется и у мужчин, и у женщин. Частота заболевания женщин в популяции в 2 раза больше.
	Синдром Дюшена (псевдогипертрофическая мышечная дистрофия)	Xp21.2 Мутация гена дистрофина, кодирующего структурный белок сарколеммы.	

Очень характерны сросшиеся брови. Радужки либо различно окрашены (один глаз голубой, другой – карий), либо имеется сектор иного цвета в одной из радужек.

У больных очень редко можно выявить весь набор типичных признаков: каждый симптом имеет свою степень экспрессивности. С наибольшим постоянством проявляется телекант – у 99% носителей гена, широкая спинка носа – у 75%, сросшиеся брови – у 45%, гетерохромия радужки – у 25%, седая прядь или ранняя седина – у 17% наблюдавшихся носителей гена.

Кроме указанных признаков, у больных иногда есть участки гипер- и депигментации на коже, пигментные изменения глазного дна. Седая прядь бывает уже у новорожденного, но затем эти депигментированные волосы могут исчезать. Нос часто имеет не только приподнятую спинку, но и гипоплазию крыльев.

Патология конечностей включает такие аномалии, как гипоплазия кистей и мышц, ограничение подвижности локтевых, лучезапястных и межфаланговых суставов, слияние отдельных костей запястья и плюсны.

Снижение слуха при этом заболевании врожденное, воспринимающего типа, связанное с атрофией преддверно–улиткового органа (кортиева орган). Глухота вызвана нарушениями спирального (кортиева) органа с атрофическими изменениями в спинальном узле и слуховом нерве.

Синдром Ваарденбурга встречается с частотой 1:4000, среди детей с врожденной глухотой составляет 3%. Синдром определяется аутосомно-доминантным геном с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Ген локализован на хромосоме 2q37.

При лечении в некоторых случаях показана косметическая хирургия телеканта. Лечение глухоты неэффективно.

Синдром Марфана

Синдром Марфана обусловлен пороком развития соединительной ткани и характеризуется поражением, в первую очередь, опорно–двигательного

аппарата. Больные, как правило, имеют высокий рост, характеризуются диспропорцией в росте туловища и конечностей, кисти и стопы у них длинные с тонкими «паукообразными пальцами», грудная клетка килевидной или воронкообразной формы. Для синдрома характерен кифоз, сколиоз, широкие межреберные промежутки, тонкие и длинные ребра, которые имеют отвесное направление; «птичье» выражение лица (узкий череп, подбородок срезан или выступает, близко посаженные глаза, ушные раковины тонкие и мало эластичные), перерастяженность сухожилий и суставов, слабость связок, мышечная гипотония, недоразвитие подкожной клетчатки.

Наблюдается патология глаз, а именно, миопия, голубые склеры, частичный или полный подвывих хрусталика, колобома радужной оболочки. Часты нарушения внутренних органов: сердечно–сосудистой системы (пороки сердца, крупных сосудов, расслаивающаяся аневризма аорты, аномалия расположения сосудов), уменьшение числа долей легких. Умственное развитие при этом заболевании обычно не страдает.

Синдром Марфана встречается в общей популяции с частотой 1: 10000. Синдром определяется доминантным геном с различной экспрессивностью. Ген локализован на хромосоме *15q21*. Нормальный рецессивный аллель этого гена кодирует белок фибриллин, участвующий в формировании волокон коллагена из проколлагена. Мутации гена приводят к недоразвитию (или к разрушению) значительной части волокон коллагена, являющегося важнейшим компонентом соединительной ткани.

Рентгенологически определяются остеопороз метафизарных отделов костной ткани, истончение кортикального слоя, шпорообразные пяточные кости. В сыворотке крови повышен уровень кислых мукополисахаридов, снижено содержание серомукоида. В моче повышено содержание мукополисахаридов (хондроитинсульфата, кератосульфата), гидроксипропилина.

Дифференциальный диагноз с синдромом Стиклера, гигантизмом, акромегалией. Лечение симптоматическое.

Синдром Реклингхаузена

Синдром Реклингхаузена (нейрофиброматоз Реклингхаузена) одно из самых частых моногенных наследственных заболеваний: его популяционная частота составляет 1:3000 новорожденных. В контингенте умственно отсталых детей нейрофиброматоз встречается на порядок чаще; среди учащихся вспомогательных школ–интернатов с частотой 1:260.

В зависимости от распространенности и локализации новообразований заболевание подразделяется на периферическую и центральную форму – соответственно, нейрофиброматоз-1 (NF1) нейрофиброматоз-2 (NF2).

Ген NF1 локализован на хромосоме *17q11.2* и состоит из 60 экзонов. Ген NF1 кодирует белок нейрофибромин, являющийся супрессором опухолевого роста. У больных нейрофиброматозом-1 в гене NF1 выявлено свыше 200 мутаций.

Основным клиническим признаком заболевания в детском возрасте являются множественные «кофейные» пятна на коже, иногда они имеются уже при рождении, но чаще появляются несколько позднее, как правило, в первом десятилетии жизни. Они постепенно увеличиваются в числе и размерах. Обычно их форма овальная, они расположены на различных частях тела, но чаще на груди, спине, животе. Размеры пятен различны – от точечных до нескольких сантиметров в диаметре. Патогномоничны (характерны) для заболевания высыпания мелких кофейных пятен, похожих на веснушки, в подмышечной ямке.

На коже можно отметить и другие изменения: сосудистые пятна, участки депигментации, гипертрихоз, очаговое поседение волос. С возрастом на коже у больных появляются весьма характерные мягкие на ощупь светлые опухоли, имеющие форму папиллом или более плоские. Эти высыпания при надавливании как бы проваливаются в кожу – симптом «кнопки звонка». Их число сильно варьирует – от единичных до нескольких сотен. Данный признак отмечается обычно только у подростков и взрослых, реже у детей старшего возраста, у маленьких детей – не обнаружен.

Помимо кожных высыпаний, встречаются подкожные опухоли, так называемые плексиформные невромы. Они обычно округлые («бусинки»), диаметром 1–2 см, редко крупнее, подвижные, не прикреплены к коже, лежат по ходу нервных стволов. Иногда подкожных опухолей много, в других случаях удается обнаружить не более 1–2 узелков. Скорость роста опухолей различна. Обычно они не изменяются несколько лет, а потом начинают быстро расти. Как правило, опухоли не нарушают функции периферических нервов, но при сильном сдавлении нервного ствола могут вызвать боль, парезы и параличи.

Расположенные по ходу черепно-мозговых нервов невромы могут нарушать их функцию, что нередко сопровождается снижением слуха или зрения и другими симптомами, характерными для нейрофиброматоза-2 (NF2). Ген NF2 локализован на хромосоме 22q12.2. Продукт гена состоит из 587 аминокислот – белок мерлин, который является ингибитором опухолевого роста.

Можно отметить некоторое сходство облика детей, страдающих нейрофиброматозом: голова, как правило, крупная, черты лица грубоватые, несколько акромегалоидные, кисти рук и стопы большие, широкие, шея короткая. Очень часто грудная клетка деформирована – куриная грудь, вдавленная грудина. В более старшем возрасте у мальчиков отмечается некоторая евнухоидность: высокий таз, длинные ноги, задержка появления вторичных половых признаков. Нередко у детей имеются и врожденные пороки развития: вывих тазобедренного сустава, пороки сердца. При опухолях в полости черепа развивается самая различная симптоматика в зависимости от их локализации и темпов роста: деменция (приобретенное слабоумие), эпилепсия, афазия и т.п.

Специфического лечения нет. В ряде случаев опухоли удаляют хирургическим путем. Патогенез заболевания связан с опухолевыми разрастаниями, поэтому стимулирующие препараты детям назначать не рекомендуется. Проводится лечение гидроцефалии.

Фенилкетонурия (ФКУ)

Фенилкетонурия – наследственное заболевание обмена, характеризующееся поражением ЦНС и прогрессирующим, особенно в первые 2–3 года жизни, слабоумием. Фенотипически здоровые родители больного ребенка являются гетерозиготными носителями мутантного гена. Частота заболевания в Европе в среднем составляет 1:10 000 новорожденных, распространенность носителей гена в популяции 1:50. ФКУ наблюдается примерно у 1% умственно отсталых лиц.

Заболевание обусловлено мутацией гена, контролирующего синтез фермента фенилаланингидроксилазы, который обеспечивает превращение поступающего в организм с пищей фенилаланина в тирозин (рис. 21).

Нарушение этого метаболического пути приводит к резкому повышению содержания фенилаланина в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, отмечается дефицит тирозина, что определяет недостаточный синтез катехоламинов, гормона щитовидной железы и меланина, при недостаточном количестве которого наблюдается слабая пигментация кожи и волос. При ФКУ нарушается также обмен триптофана и синтез серотонина, что губительно действует на нормальное функционирование нервной системы. Ген РАН локализован на хромосоме *12q22*.

Дети с ФКУ рождаются с полноценным головным мозгом, так как биохимические процессы плода осуществляются за счет соответствующих процессов в организме матери. Возникающие после рождения биохимические нарушения оказывают токсическое воздействие на нервную систему, в результате чего нарушается миелинизация, развитие и рост мозга.

Нарастание интеллектуального дефекта сочетается с отставанием в физическом развитии, часто с признаками умеренной микроцефалии. Характерен внешний вид больных (блондины со светлой кожей и голубыми глазами) и отдельные диспластические признаки (высокое небо, эпикант, деформация ушных раковин).

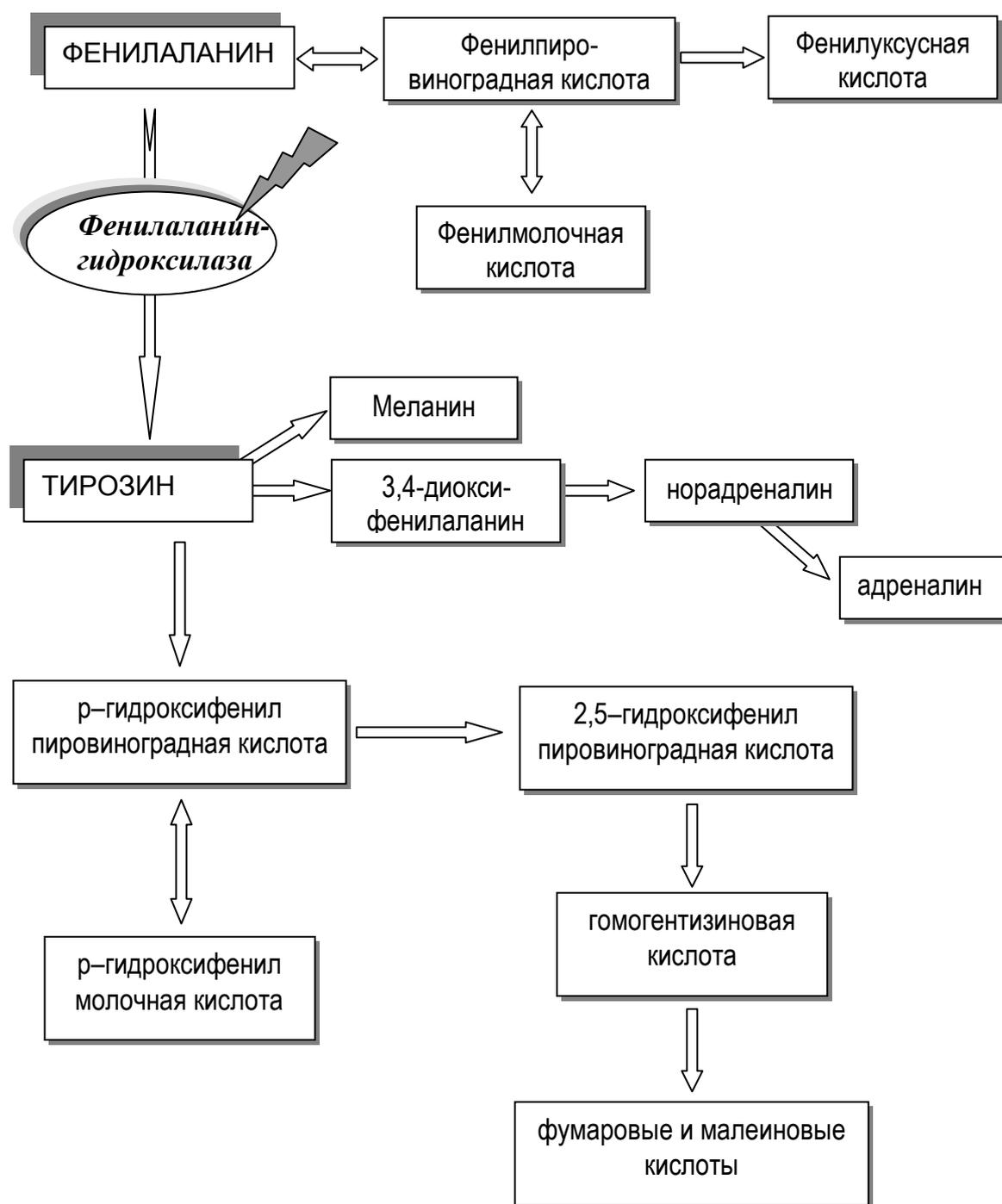


Рис.21. Схема обмена фенилаланина и тирозина при фенилкетонурии

При этом отмечают следующие неврологические нарушения: мышечную гипертонию, повышение сухожильных рефлексов, гиперкинезы, тремор пальцев рук, атаксию (нарушение равновесия), нарушения черепно-мозговой иннервации. В более редких случаях имеет место мышечная гипотония; судорожный синдром наблюдается у 20–50% больных.

Уровень интеллектуального развития колеблется от нормы до глубокой идиотии. Прогрессиентность (развитие психической болезни с нарастанием позитивных и негативных симптомов) динамики слабоумия наиболее выражена в первые 2–3 года жизни. Больные отличаются инертностью, недостаточной целенаправленностью с характерными нарушениями внимания, памяти, недоразвитием гностических функций и пространственных представлений.

Отмечается также выраженное недоразвитие речи и нарушения звукопроизношения. Нарушения речи обычно сопоставимы с глубиной интеллектуального дефекта.

Гомоцистинурия

Гомоцистинурия обусловлена отсутствием или снижением активности фермента цистатионинсинтетазы, необходимого для синтеза цистатионина из гомоцистеина и серина (рис.22). Ген локализован на хромосоме 21q22.

Дефект генетически гетерогенен. Существуют две формы, различающиеся по отношению к витамину В₆: пиридоксинзависимая и пиридоксинрезистентная. Описаны случаи заболевания, вызванные дефицитом других ферментов. Частота заболевания среди новорожденных колеблется от 1:80 000 до 1:180 000. Среди умственно-отсталых частота гомоцистинурии достигает 0.3%, а в контингенте умственно отсталых с дефектами зрения – 2.6%.

Клиническая картина полиморфна, но вместе с тем наиболее типичным комплексом симптомов считается сочетание умственной отсталости с дефектами зрения (эктопия хрусталика, катаракта, миопия) и костной системы (удлинение трубчатых костей при укороченном туловище, деформация суставов, деформация стоп, крыловидные лопатки). Внешними, наиболее выраженными признаками являются мягкие светлые волосы, голубые радужки, диспропорциональность телосложения с укорочением туловища и удлинением конечностей в сочетании со многими стигмами (малыми

аномалиями развития) дисэмбриогенеза (воронкообразная грудная клетка, остеопороз костей и др.). Поражение соединительной ткани, механизм которого еще не ясен, определяет сходство гомоцистинурии с болезнью Марфана. Существует предположение о патогенетической роли в патогенезе гомоцистинурии дефицита меди.

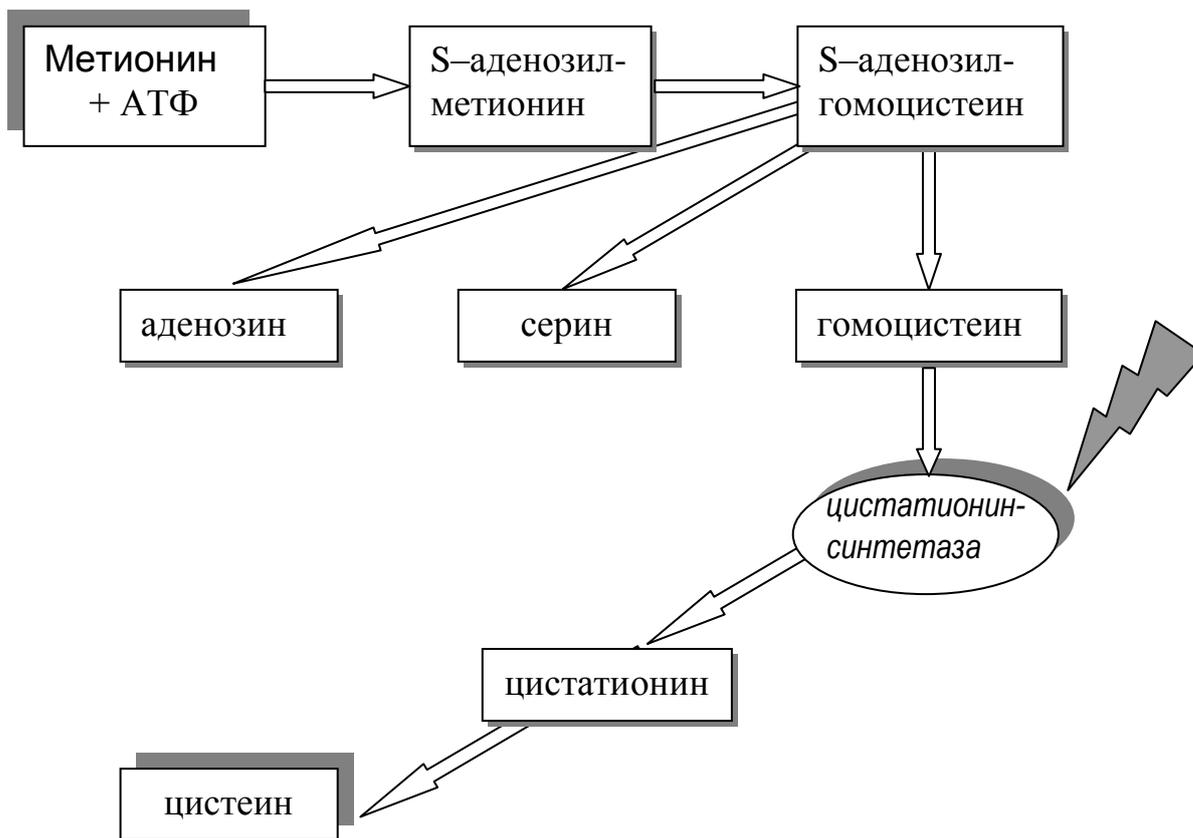


Рис.22. Обмен метионина при гомоцистинурии

Нервно–психические нарушения при этом заболевании отмечаются в 75% случаев. Описаны легкие (пограничные) и глубокие формы умственной отсталости с инертностью нервных процессов, недостаточной критичностью, расстройством речи. В ряде случаев отмечены двигательные нарушения в виде параличей и парезов. Нарушения речи включают общее недоразвитие, косноязычие, дизартрию.

Биохимическая диагностика направлена на качественное определение цистина и гомоцистина в моче, а также количественное определение метионина и гомоцистина в плазме на аминокислотном анализаторе. С целью

предварительного диагноза определяется активность цистатионинсинтетазы в культуре амниотических клеток. Лечение заключается в диете, бедной метионином. При пиридоксинзависимой форме заболевания эффективна терапия большими дозами витамина В₆.

Галактоземия

Галактоземия обусловлена нарушением обмена галактозы. Ген, контролирующий синтез фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза локализован на хромосоме *9p13*. Генная мутация в гене приводит к дефициту фермента и к биохимическому блоку на этапе галактозо-1-фосфат. Биохимический катагенез болезни включает накопление галактозы и галактозо-1-фосфата в разных тканях и в крови. Вторичным эффектом является нарушение использования глюкозы в печени, почках и головном мозге (рис.23).

В выраженных случаях клинические проявления отмечаются уже с первых дней жизни ребенка в виде расстройств пищеварения и признаков интоксикации (гипотрофия, рвота, понос, отказ от кормления), желтухи с увеличением размеров печени, двусторонней врожденной катаракты. Иногда катаракта возникает несколько позже – на 4–7-й неделе жизни.

При некоторых моносимптомных формах эти проявления выражены нерезко, отмечаются либо умственная отсталость, либо катаракта в сочетании с непереносимостью молока. В более тяжелых случаях наблюдается сложный дефект – сочетание умственной отсталости с нарушением зрения (слепота). При рано начатом лечении диетой дети могут развиваться нормально.

Диагностируют галактоземию с использованием комплекса диагностических средств (в настоящее время создана система ее раннего выявления). Для предупреждения тяжелых нервно-психических отклонений разработана безлактозная диета.

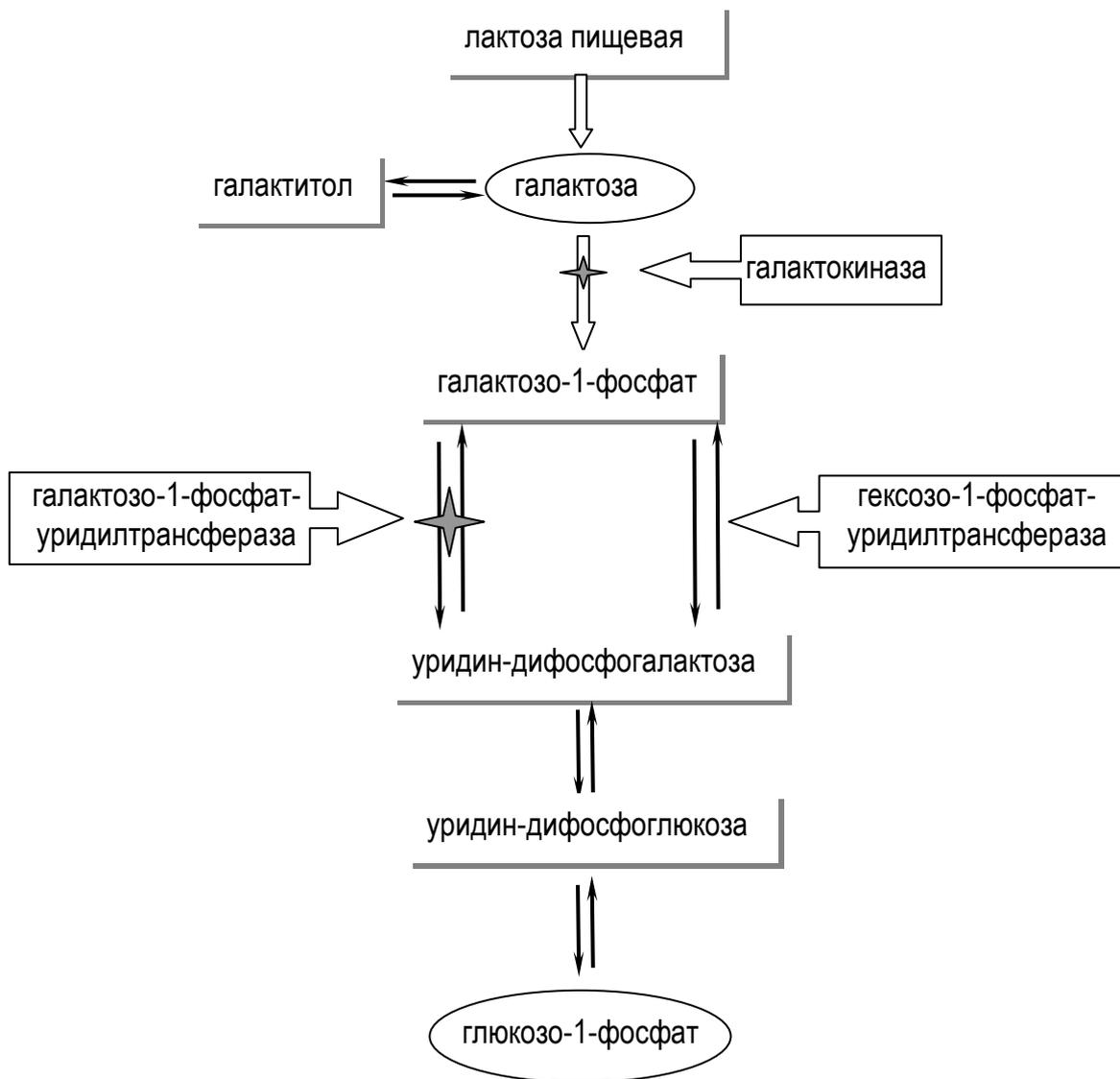


Рис.23. Генетические дефекты ферментов, катализирующих превращение галактозы в глюкозу

Синдром Ушера

Распространенность синдрома Ушера среди детей с глубокой глухотой составляет от 3 до 10%. По данным европейского семинара по синдрому Ушера (1997 г.) люди с этим заболеванием составляют до 6% всех глухих с рождения и до 50% всех слепоглухих взрослых.

Потеря зрения выявляется обычно в возрасте около 10 лет. Нарушение зрения медленно прогрессирует. Полная слепота может наступить в 50–60 лет. Офтальмологическое обследование обнаруживает типичный медленно прогрессирующий пигментный ретинит. Пигментный ретинит начинается скоплением гранул пигмента на глазном дне, распространяющихся по

направлению к периферии. Поля зрения медленно сужаются, и параллельно снижается острота зрения. К другим проявлениям патологии глаз относятся катаракта, глаукома.

Выявляется врожденная нейросенсорная потеря слуха – от умеренной до резко выраженной. У больных отмечается атрофия кортиева органа и эпителия внутреннего и наружного желобка в нижней части базального завитка улитки, дегенеративные изменения в верхнем завитке. Имеется резкая атрофия спирального узла, его периферических и центральных волокон.

Обнаруживаются дефекты вестибулярной системы, которые выражаются в нарушении равновесия при ходьбе. Нарушение равновесия возможно обусловлено нарушениями лабиринта, а не мозжечковой патологией. У больных, кроме основных симптомов, выявляются также психозы, агрессивность, периодические депрессии, у 25% - умственная отсталость.

Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген локализован на хромосоме *14q*.

Сочетание глухоты с пигментным ретинитом впервые было описано А. Графе в 1858 г., а генетическую природу этого синдрома установил С. Ушер в 1914 г. Выявлено, что один из 100 человек является носителем гена синдрома Ушера. У гетерозигот может наблюдаться отсутствие реакции на вращение, повышение порога темновой адаптации или незначительное снижение зрения.

Своевременное выявление у больных пигментного ретинита и создание адекватных педагогических условий предотвращают стрессовые состояния, связанные у глухого человека с потерей зрения. Методы лечения отсутствуют.

Синдром Мартина – Белла

Интенсивные исследования, предпринятые во многих странах, показали высокую частоту синдрома Мартина – Белла (синдрома ломкой X-хромосомы), который проявляется умственной отсталостью. По данным зарубежных авторов, его частота среди мальчиков с пониженным интеллектом составляет 1.9–5.9%. Среди мальчиков с выраженной

умственной отсталостью этот показатель достигает 6–8%. По данным российских ученых, удельный вес этой формы олигофрении среди умственно отсталых мальчиков еще выше – 8–10%.

Интеллектуальный дефект выявляется не только у лиц мужского пола, но и у 1/3 гетерозиготных носительниц женщин. Гетерозиготность по ломкой X-хромосоме может является причиной относительно легкого интеллектуального недоразвития у 7% умственно отсталых девочек. Ген локализован на хромосоме *Xq27.3*.

Масса и длина тела при рождении у пораженных мальчиков обычно нормальные или превышают норму, окружность головы несколько увеличена. Для внешнего вида мальчиков характерно удлиненное лицо, большие оттопыренные уши, высокий лоб, гипоплазия средней части лица и гиперплазия нижней челюсти. Отмечается повышенная частота подслизистых расщелин неба или язычка. Кисти несколько увеличены в размерах, повышены подвижность суставов и растяжимость кожи. Системные изменения, затрагивающие связочный аппарат, хрящ, кожу, костную систему, дают основание предполагать вовлечение в патологический процесс соединительной ткани.

К неврологической симптоматике относится слабо выраженная мышечная гипотония, легкое нарушение координации движений, равномерное оживление сухожильных рефлексов и экстрапирамидные паракинезы в виде стереотипных гримас, атетоидных движений, нахмуривания бровей, зажмуривания глаз. Могут отмечаться эпилептические припадки, у всех больных наблюдается явная недостаточность тонкой моторики.

Среди нарушений поведения многие авторы отмечают синдром двигательной расторможенности, нерезко выраженную аффективную возбудимость, робость, характерные и для других групп умственно отсталых детей.

К наиболее специфичным симптомам при синдроме ломкой X-хромосомы относятся нарушения речи. Практически у всех больных

отмечается несколько ускоренный темп речи, персеверации, характеризующиеся упорным повторением целых фраз или их обрывков, нарушения артикуляции в форме оппозиционных замен и пропусков звуков, запинки, заикание, повышение тембра голоса, подбор нужных слов. У мужчин с синдромом ломкой X-хромосомы во время разговора может проявляться нервная манерность в форме закатывания глаз, избегания глазного контакта, поворотов головы и шеи.

Синдром Дюшенна

Синдром Дюшенна (псевдогипертрофическая мышечная дистрофия Дюшенна) – одна из самых частых и тяжелых форм наследственной патологии, относящейся к группе нервно-мышечных заболеваний. Болезнь обусловлена мутацией гена дистрофина, кодирующего структурный белок сарколеммы. Встречается с частотой 1:3500 новорожденных мальчиков. Тип наследования – X-сцепленный рецессивный. Ген миодистрофии Дюшена картирован в области *Xp21.2* и детально изучен, что позволяет проводить молекулярно-генетическую диагностику.

Основная симптоматика заболевания – прогрессирующее нарастание дистрофических изменений мышц с постепенным обездвиживанием больного. У детей до трехлетнего возраста диагностировать заболевание достаточно сложно. Известно, что эти дети несколько отстают в моторном развитии на первом году жизни, позже, чем в норме, начинают сидеть и ходить. Классическая картина заболевания проявляется у детей 3–5 лет. Одним из первых признаков является нарастающая слабость в мышцах бедер и таза с постепенным переходом процесса на икроножные мышцы, мышцы верхнего плечевого пояса, спины, живота и др. Наблюдается уплотнение икроножных мышц и постепенное увеличение их объема за счет замещения мышечной ткани соединительной и жировой (псевдогипертрофия). Уже в ранней стадии болезни у детей возникают затруднения при вставании с пола,

с корточек. В конечной стадии слабость мышц может распространяться на мышцы лица, шеи, глотки.

В развитой стадии болезни имеются такие характерные симптомы, как «утиная» походка, во многих случаях развивается сгибательная мышечная контрактура бедренных и коленных суставов и суставов верхних конечностей вследствие атрофии мышц. Очень часто страдает сердечная мышца. Выявляются нарушения сердечного ритма, расширение границ сердца, изменения ЭКГ. Острая сердечная недостаточность – наиболее частая причина смерти. Примерно у 50 % детей отмечается снижение интеллекта – от пограничных состояний до выраженной дебильности. Продолжительность жизни больных – 20–35 лет, а к 14–15 годам они обычно обездвижены.

ВОПРОСЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАНИЯ

1. Составьте схему классификации наследственных болезней человека.
2. Перечислите основные показатели к проведению пренатальной диагностики.
3. У человека описана аномалия – наличие перепонки между пальцами ног. В браке между женщиной с нормальными пальцами ног и мужчиной, имевшим перепонку, родилось трое детей: дочь нормальная по данному признаку и три сына, обладающие указанной аномалией. Один из сыновей в браке с нормальной женщиной имел шесть дочерей с нормальными пальцами ног и четыре сына с аномалией. Составьте родословную и определите тип наследования данной аномалии и вероятность рождения ребенка с аномалией, если внук жениться на женщине с нормальными пальцами ног.
4. Укажите формулу кариотипа и основные диагностические признаки
 - a) при синдроме Эдвардса;
 - b) при синдроме Патау;
 - c) при синдроме Дауна;

- d) при синдроме «кошачьего крика»
5. Укажите формулу и основные диагностические признаки заболеваний, связанных с аномалиями в половых хромосомах:
- a) Синдром Шерешевского-Тернера
 - b) XXX-синдром
 - c) Синдром Клайнфельтера
 - d) Синдром дубль Y
6. Составьте цитологические схемы процессов гаметогенеза и оплодотворения, объясняющие механизм возникновения у человека болезни Патау (трисомия 13), Эдвардса (трисомия 18).
7. Приведите примеры и основные диагностические признаки наследственных генных болезней, имеющих разный тип наследования:
- a) аутосомно-доминантный;
 - b) аутосомно-рецессивный;
 - c) сцепленный с полом.
8. Ребенок родился с фенилкетонурией, но благодаря соответствующей диете развивался нормально. С какими формами изменчивости связаны его болезнь и выздоровление?
9. Мужчина фенотипически здоров, но исследование его кариотипа показало, что хромосома 21 транслоцирована на хромосому 15. Может ли эта мутация отразиться на его потомстве.
10. Ребенок с синдромом Дауна имеет 46 хромосом вместо 47, обычно обнаруживаемых при этом заболевании. Исследование его кариотипа показало, что одна из его хромосом (№ 15) длиннее обычной. У матери больного, а также у бабушки по материнской линии (с нормальной конституцией) обнаружены 45 хромосом с удлиненной хромосомой № 15. Чем можно объяснить наблюдаемое в этой семье явление?
11. Какие из следующих заболеваний не связаны с нарушением мейотического нерасхождения хромосом:

- a) Синдром Тернера;
- b) Синдром Дауна;
- c) Синдром «кошачьего крика»;
- d) Синдром Патау.

12. Вероятность рождения больного ребенка у здоровых родителей составляет 25%. Определить тип наследования заболевания.
13. Фенилкетонурия наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Какими могут быть дети в семье, где родители гетерозиготны по этому признаку?
14. Галактоземия наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Успехи современной медицины позволяют предупредить развитие болезни и избежать тяжелых последствий нарушения обмена. Какова вероятность рождения больных детей в семье, где один из супругов гомозиготен по гену галактоземии, и развитие болезни у него предотвращено диетой, в второй – гетерозиготен по галактоземии?
15. У человека псевдогипертрофическая миопатия типа Дюшенна приводит больных к смерти в возрасте 10–20 лет и наследуется по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу наследования. Болезнь зарегистрирована только у мальчиков. Чем это объясняется? Почему больные умирают, не оставив потомства, а болезнь не исчезает из популяции?
16. Родители фенотипически здоровы, а сын болен миопатией типа Дюшенна. Определите генотипы родителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асанов А.Ю., Демикова Н.С., Морозов С.А. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей. М., 2003.
2. Асанов А.Ю., Бочков Н.П., Жученко Н.А. Медицинская генетика. М., Из-во «ГЭОТАР-Медиа», 2008.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М., 2002.
4. Бочков Н.П., Асанов А.Ю. Медицинская генетика. М., 2002.
5. Гайнутдинов И.К., Рубан Э.Д. Медицинская генетика. Ростов-на-Дону. «Феникс». 2007.
6. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. М., Из-во «Медицина», 2003.
7. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. Сибирское университетское изд-во, 2007.
8. Заяц Р.Г., Рачковская И.В. Основы общей и медицинской генетики. Минск, «Вышэйшая школа», 2003
9. Корочкин Л.И., Михайлов А.Т. Введение в нейрогенетику. М., «Наука», 2000.
10. Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. М., 1983.
11. Маринчева Г.С., Гаврилов В.И. Умственная отсталость при наследственных болезнях. М., 1989.
12. Мастюкова Е.М., Московкина А.Г. Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и социальной психологии. М., 2001.
13. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития / С.И. Козлова, Е. Семанова, Н.С. Демикова, О.Е. Блинникова. М., 1983.
14. Общая и молекулярная генетика. Под редакцией Беляева Е.С., Акифьева А.П., М., 2006.
15. Примроуз С., Тваймен Р. Геномика. Роль в медицине. М., Изд-во «БИНОМ», 2008.

16. Приходченко Н.Н., Шкурят Т.П. Основы генетики человека. Ростов на Дону, 1997.
17. Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.М. Психогенетика. М., Изд-во «Аспект-Пресс» 2008.
18. Современные подходы к болезни Дауна. Под ред. Дэвида Лейна и Бриайна Стрэтфорда. М., 1991.
19. Тератология человека. Руководство / Под ред. Г.И. Лазюка. М., 1991.
20. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: в 3-х томах. М., 1990.
21. Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека. М., 2004.

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ	8
Основные функции и структура белков	8
Строение и функции ДНК	10
Строение и функции РНК	14
Генетический код	15
Свойства генетического кода	15
Матричные процессы в клетке	17
Репликация ДНК	17
Биосинтез белка. Транскрипция	18
Биосинтез белка. Трансляция	19
Организация генов	22
Упаковка генетического материала	24
Кариотип человека	27
Вопросы и практические задания	29
НАСЛЕДСТВЕННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ	31
Понятие о мутагенах и мутациях	31
Некоторые принципы классификации мутаций	33
Классификация мутаций на хромосомном уровне	35
Вопросы и практические задания	41
ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ	43
Основные методы исследования генетики человека	43
Наследственные болезни	48
Хромосомные болезни	49
<i>Болезнь Дауна (трисомия 21; 47,XX(XY)+21)</i>	51
<i>Болезнь Дауна транслокационной формы (46,XX(XY)t14(13,15,22)/21)</i>	52
<i>Синдром Эдвардса (трисомия 18; 47, XX(XY)+18)</i>	52
<i>Синдром Патау (трисомия 13; 47, XX(XY)+13)</i>	53
<i>Синдром «кошачьего крика» (синдром 5p-, 46XX(XY)del(5p-))</i>	54
<i>Синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X; 45, XO)</i>	55
<i>Синдром трисомии (47, XXX)</i>	56
<i>Синдром Клайнфельтера (47, XXY)</i>	56
<i>Синдром дубль Y (47, XYY)</i>	57
Моногенные болезни	57
<i>Синдром Ваарденбурга</i>	60
<i>Синдром Марфана</i>	61

<i>Синдром Реклингхаузена</i>	62
<i>Гомоцистинурия</i>	66
<i>Галактоземия</i>	67
<i>Синдром Ушера</i>	68
<i>Синдром Мартина–Белла</i>	69
<i>Синдром Дюшенна</i>	71
Вопросы и практические задания	72
ЛИТЕРАТУРА	74

Учебное издание

Даливеля Ольга Вячеславовна
Кукушкина Людмила Михайловна

**Генетические нарушения
и их проявление у лиц
с особенностями психофизического
развития**

Учебно-методическое пособие

Корректор О.П. Андриевич

Техническое редактирование и компьютерная верстка А.А. Покало

Подписано в печать 18.05.09. Формат 60х84 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура *Таймс*.
Печать Riso. Усл. печ. л. 4,42. Уч.-изд. л. 4,79. Тираж 200 экз. Заказ *298*

Издатель и полиграфическое исполнение:

Учреждение образования «Белорусский государственный педагогический университет
имени Максима Танка».

ЛИ № 02330/0494368 от 16.03.09.

ЛП № 02330/0494171 от 03.04.09.

220050, Минск, Советская, 18.