Е.К.Гинтер

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Учебная литература для студентов медицинских вузов

Учебная литература
для студентов медицинских вузов

Е.К.Гинтер

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Допущен Департаментом образовательных медицинских учреждений и кадровой политики Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве учебника для студентов медицинских вузов

Москва
"Медицина"
2003

УДК 616-092:612.6.05
ББК 52.5
Г49

Рецензенты: *В.И. Иванов* — акад. РАМН, директор Медико-генетического научного центра РАМН; *П.В. Новиков* — докт. мед. наук, руководитель отдела клинической генетики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ.

Гинтер Е.К.

Г49 Медицинская генетика: Учебник. — М.: Медицина, 2003. — 448 с.: ил. (Учеб. лит. Для студентов мед. вузов)
ISBN 5-225-04327-5

В учебнике отражены новейшие достижения в медицинской генетике, связанные с разработкой методов молекулярной генетики и реализацией международной программы «Геном человека». Должное место занимают проблемы классической медицинской генетики. Представлено описание (в большинстве случаев в сжатой табличной форме) большого числа наследственных болезней: менделирующих, хромосомных, митохондриальных, болезней импринтинга, освещены современные представления о фармакогенетике, иммуногенетике, генетике рака.

Для студентов медицинских вузов.

ББК 52.5

ISBN 5-225-04327-5

© Е.К.Гинтер, 2003

Все права автора защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Оглавление

Введение 6

Глава 1. **История медицинской генетики** 9

Глава 2. **Медицинская генетика. Общие понятия. Типы наследственных болезней. Груз наследственных болезней в популяциях человека. Дифференциация медицинской генетики** . . . 21

2.1. Некоторые общие понятия 21
2.2. Типы наследственных болезней 22
2.3. Груз наследственных болезней в популяциях человека 24
2.4. Дифференциация медицинской генетики на отдельные дисциплины 26

Глава 3. **Молекулярные основы наследственности. Ген. Его структура и функция. Общая характеристика генома человека** 28

3.1. Молекулярные основы наследственности 28
3.2. Общая характеристика генома человека 47

Глава 4. **Мутации в генах как причина моногенных заболеваний** 51

4.1. Основные типы генных мутаций 51
4.2. Функциональные эффекты мутаций 58

Глава 5. **Моногенные наследственные болезни** 60

5.1. Концепция фенотипа 60
5.2. Правила наследования Менделя 61
5.3. Особенности проявления менделевских правил наследования в медицинской генетике 64
5.4. Аутосомно-доминантное наследование 66
5.5. Аутосомно-рецессивное наследование 70
5.6. Наследование, сцепленное с хромосомой *X* 76
5.7. Наследование, сцепленное с хромосомой *Y* 83
5.8. Генетические механизмы определения пола 84
5.9. Примеры различных классов наследственных болезней 88
5.10. Молекулярная диагностика моногенных наследственных болезней 121

Глава 6. **Неменделевское наследование наследственных болезней** 126

6.1. Митохондриальное наследование и митохондриальные болезни 126
6.2. Геномный импринтинг и болезни импринтинга 131

Глава 7. **Генетическая инженерия и проект «Геном человека»** 142

7.1. Технология рекомбинантных ДНК 142
7.2. Клонирование ДНК 142
7.3. Программа «Геном человека» 153

Глава 8. **Хромосомы человека. Митоз и мейоз. Хромосомные мутации. Хромосомные болезни** 163
8.1. Хромосомы человека и их структурная организация 163
8.2. Клеточный цикл 168
8.3. Митоз 169
8.4. Мейоз 171
8.5. Хромосомные мутации 176
8.6. Хромосомные болезни 187

Глава 9. **Картирование и клонирование генов наследственных болезней** 200
9.1. Анализ сцепления и генетическое картирование 200
9.2. Генетический полиморфизм 205
9.3. Методы физического картирования генов наследственных болезней 209
9.4. Карты генов наследственных болезней 217
9.5. Мутации генов как инструмент изучения генетического контроля сложных признаков 289
9.6. Создание моделей наследственных болезней человека с помощью трансгенных животных 297

Глава 10. **Медицинская популяционная генетика** 301
10.1. Равновесие Харди—Вейнберга 301
10.2. Инбридинг 303
10.3. Генетический дрейф 308
10.4. Поток генов 313
10.5. Естественный отбор 315
10.6. Мутации 318

Глава 11. **Мутифакториальное наследование** 322
11.1. Генетика количественных признаков как модель генетики мультифакториальных заболеваний 322
11.2. Модель мультифакториального наследования с пороговым эффектом 325
11.3. Генетическая эпидемиология и модели наследования с эффектами главного гена 329
11.4. Генетическая гетерогенность мультифакториальных заболеваний 331
11.5. Ассоциации генетических маркеров с мультифакториальными заболеваниями 332
11.6. Картирование генов предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям 335

Глава 12. **Фармакогенетика** 340
12.1. Моногенный контроль метаболизма лекарственных препаратов 341
12.2. Генетический контроль метаболизма лекарственных препаратов 343
12.3. Ассоциации между генетическими полиморфизмами и метаболизмом лекарств 344
12.4. Патологические реакции на прием лекарственных препаратов у больных с некоторыми наследственными болезнями 346

Глава 13. **Иммуногенетика** 349
13.1. Естественный иммунитет 349
13.2. Адаптивный иммунный ответ 350
13.3. Генетическая основа синтеза иммуноглобулинов 350
13.4. Генетика рецепторов Т-клеток 355
13.5. Наследственные иммунодефициты 356
13.6. Генетика главного комплекса гистосовместимости 359
13.7. Ассоциация заболеваний с HLA-полиморфизмом 361
13.8. Группы крови АВ0 и Rh 361

Глава 14. **Генетика рака** 365
14.1. Общие представления о значении наследственных факторов в возникновении рака 365
14.2. Факторы внешней среды, ассоциирующиеся с раком (канцерогены) 366
14.3. Вирусные и клеточные онкогены 367
14.4. Физиологическая роль клеточных протоонкогенов 369
14.5. Механизмы превращения протоонкогенов в онкогены 372
14.6. Гены-супрессоры опухолевого роста 374

Глава 15. **Клиническая генетика** 379
15.1. Медико-генетическое консультирование 379
15.2. Генетический скрининг 389
15.3. Пренатальная диагностика наследственных болезней и врожденных пороков развития 392
15.4. Лечение наследственных болезней обмена веществ 396
15.5. Генотерапия 402

Глава 16. **Этические, правовые и социальные проблемы медицинской генетики** 410

Краткий словарь терминов 417
Список рекомендуемой литературы 443
Предметный указатель 445

Моей жене
Козловой Светлане Ивановне
посвящается.

Е.К.Гинтер

Введение

Медицинская генетика является разделом генетики человека, которая в свою очередь входит составной частью в общую генетику, одну из фундаментальных биологических наук. Особенностью медицинской генетики является объект ее изучения — больной человек. Основная задача, которую решает медицинская генетика, это выяснение роли генов в возникновении патологии у человека. Роднит медицинскую генетику с общей генетикой то, что и сам генетический материал (молекулы нуклеиновых кислот) и закономерности его функционирования и изменчивости у всех видов живых организмов остаются принципиально схожими, хотя и разными по сложности. В то же время способы изучения генома человека, его организации и реализации, механизмы возникновения патологии отличаются своеобразием, что, собственно, позволяет выделять медицинскую генетику как отдельную научную дисциплину. Несомненно, человек и особенно его патология являются объектами самого пристального изучения с доисторических времен. Феноменологически человек изучен лучше, чем любой другой вид живых организмов, включая такой важный для генетики феномен, как родственные связи каждого отдельного индивидуума. Это создает предпосылки для успешных генетических исследований. Однако человек (за редкими исключениями) никогда не был объектом спланированного генетического эксперимента. Желательные для генетика браки, которые могут ответить на вопрос, каким образом наследуются отдельные признаки и заболевания у человека, необходимо отыскивать специально, и часто здесь играет роль случай. Недаром одна из работ финских авторов, посвященная наследственным болезням в Финляндии, была озаглавлена «Чахлая растительность на бедной почве». Все уменьшающийся размер семей у человека вносит дополнительные трудности в генетический анализ.

Учебник по медицинской генетике представляет собой изложение в сжатом виде результатов поиска наиболее адекватных подходов для изучения строения и функции генома человека.

В два последних десятилетия наблюдался замечательный прогресс в изучении прежде всего молекулярных основ генетики человека в связи с разработкой разнообразных и эффек-

тивных методов генной инженерии. Его апогеем стали разработка и реализация международного проекта «Геном человека», который имел цель полномасштабное секвенирование, т.е. определение последовательности нуклеотидов, основных кодирующих элементов молекулы наследственности ДНК во всем геноме человека. Этот проект близок к завершению. Его результаты позволили получить и общие представления о том, как организован геном человека, и детальные данные о структуре тысяч генов, в том числе ответственных за наследственные болезни. Эти годы также характеризовались введением новых понятий в медицинскую генетику, таких, например, как микроделеционные синдромы, связавшие цитогенетику и молекулярную генетику, или импринтинг, феномен, означающий неравнозначное функционирование генов у потомков, зависящее от того, от кого из родителей эти гены получены, или позиционное клонирование, которое сначала называли «обратной генетикой» (оно означает, что сейчас проще сначала изучить структуру гена, а затем на основе этой структуры установить, синтез какого продукта этот ген контролирует).

Столь быстрый прогресс знаний в области медицинской генетики приводит к тому, что учебники по этой дисциплине достаточно быстро устаревают, и требуется их постоянное обновление. Наверно, не будет исключением и этот. Тем не менее мы старались включить в него новые достижения, сохранив в то же время должное внимание к классическим разделам медицинской генетики. Всего в учебнике 16 глав. По крайней мере 4 главы посвящены проблемам молекулярной генетики. Кроме традиционных глав для такого учебника, таких как «Моногенные наследственные болезни», «Хромосомы человека. Митоз. Мейоз. Хромосомные мутации. Хромосомные болезни», «Мультифакториальное наследование» и «Клиническая генетика», есть главы, где описаны такие частные разделы медицинской генетики, как фармакогенетика, иммуногенетика и генетика рака. Есть также глава «Медицинская популяционная генетика». Вместе с тем некоторые разделы медицинской генетики, нередко присутствующие в зарубежных учебниках, мы сочли нецелесообразным помещать в этот учебник. К таким разделам относятся «Генетика развития» и «Биохимическая генетика человека». В первом разделе, с нашей точки зрения, пока не разработаны общие принципы генетического контроля не только индивидуального развития человека как генерального процесса, но и представления о роли генов в развитии любого органа и ткани человеческого организма весьма фрагментарны. Второй раздел, напротив, стремится «распространить» себя на всю наследственную патологию человека и после того, как мы написали различные главы учебника, оказалось, что в них изложены те

положения, которые обычно включаются в раздел «Биохимическая генетика».

Было бы совершенно неверным полагать, что современные достижения в генетике человека и медицинской генетике означают, что скоро эта наука исчерпает себя, так как все гены человека и их продукты будут известны. В действительности дело обстоит совершенно противоположным образом. До сих пор генетика использовала в основном редукционистский подход, изучая функцию отдельных генов. Это было плодотворно для диагностики наследственной патологии и, возможно, будет плодотворным в разработке методов генотерапии моногенных наследственных болезней. Теперь, однако, наступает пора синтеза. Мы должны признаться, что не знаем патогенеза ни одного, даже моногенного наследственного заболевания, не говоря уже о хромосомных или мультифакториальных заболеваниях, с точки зрения взаимодействия генов и их продуктов, ведущих от первичных молекулярных изменений молекул белка или РНК к симптомам и клиническим синдромам, характерным для этих заболеваний. Решение этих проблем представляется намного более сложным, но не безнадежным. Можно надеяться, что уже в ближайшее время будут разработаны подходы для такого рода исследований.

Глава 1 ИСТОРИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Генетика — это наука о наследственности и наследственной изменчивости. Когда мы говорим о наследственности, то имеем в виду, во-первых, материальные носители наследственности, в широком смысле их биологическую природу; во-вторых, закономерности передачи этих материальных носителей наследственности в череде поколений, что обеспечивает воспроизведение существующего разнообразия жизни на Земле, а в-третьих, их способность направлять и контролировать индивидуальное развитие каждой особи, ее онтогенез. Следовательно, понятие наследственности является многозначным. Так же многозначно понятие наследственной изменчивости, так как оно включает закономерности возникновения изменений в наследственном материале, наследования этих изменений и их влияния не только на онтогенез отдельной особи, но и на популяцию или даже вид в целом. Наследственная изменчивость связывает, таким образом, генетику и эволюционное учение.

Собственно научный этап развития генетики начинается с работы Г.Менделя «Опыты над растительными гибридами», опубликованной в 1865 г. Суть этой работы заключается не в установлении правил расщепления признаков в потомстве от скрещивания гибридов у гороха, часть которых была выявлена предшественниками Менделя, а в том, что в результате количественного анализа расщепления по отдельным четким качественным признакам у потомства ученый предположил существование элементарных единиц наследственности, не смешивающихся с другими такими же единицами и свободно комбинирующимися при образовании половых клеток. Открытие Менделя оставалось забытым 35 лет, но после его «переоткрытия» в 1900 г. развитие генетики пошло более быстрыми темпами. Генетика стала превращаться в науку.

Может быть, после Менделя самой важной вехой в развитии генетики были работы Томаса Моргана и его учеников А.Стертеванта, К.Бриджеса и Г.Меллера, выполненные на дрозофиле. Эти работы заложили основы хромосомной теории наследственности, они показали, что ограничения в свободной комбинаторике некоторых генов обусловлены расположением этих генов в одной хромосоме и их физическим сцеплением. Было установлено, что сцепление генов, расположенных в одной хромосоме, не является абсолютным. Во время мейоза хромосомы одной пары могут обмениваться гомологичными участками между собой с помощью процесса,

который называется *кроссинговером*. Чем дальше друг от друга расположены гены в хромосоме, тем чаще они разделяются кроссинговером. На основе этого феномена была предложена мера силы сцепления генов — процент кроссинговера — и построены первые генетические карты хромосом для разных видов дрозофилы. У дрозофилы гигантские хромосомы слюнных желез представляли собой не только идеальный объект для цитологического изучения. Морган и его сотрудники использовали хромосомные мутации как цитологические маркеры расположения генов. Собственно такое совмещение цитологического и генетического изучения хромосом и создало особый раздел генетики, который называется *цитогенетикой*. Чтобы стало ясным, насколько важным для генетики всех высших организмов является установление точного расположения генов в хромосомах, можно указать, что в Проекте «Геном человека» создание точных генетических карт было и даже остается одним из основных направлений исследований. Впервые предположение о том, что хромосомы являются носителями наследственной информации в клетке, было высказано еще в 1902 г. Т.Бовери, В.Сэттоном и К.Корренсом, но оно основывалось на цитологических доказательствах поведения хромосом во время деления клеток. Только в 1956 г. Дж.-К.Тио и А.Леван установили, что диплоидное число хромосом человека равно 46, а не 48, как думали раньше, и только в 1959 г. Ж.Лежен открыл трисомию по 21-й хромосоме как причину болезни Дауна. Такая задержка точных цитогенетических исследований кариотипа человека довольно трудно объяснима, зато в последующие годы именно цитогенетика развивалась наиболее бурными темпами по сравнению с классической, биохимической или популяционной генетикой человека.

Вскоре после переоткрытия законов Менделя английский врач А.Гэррод, изучая алкаптонурию, заболевание, которое проявляется в том числе темной окраской мочи из-за присутствия в ней гомогентензиновой кислоты, предположил, что оно наследуется как рецессивный признак по Менделю. Кроме того, он высказал гипотезу, что гены контролируют течение химических процессов в организме и, кроме алкаптонурии, может быть много других наследственных болезней обмена веществ. Следует подчеркнуть, что это была первая гипотеза о механизме действия или проявления генов. Как и работа Менделя, исследование Гэррода, фундаментальность которого трудно переоценить, долгое время оставалось незамеченным.

Развитием идеи Гэррода о механизме действия генов через контроль отдельных этапов метаболизма различных соединений в клетке, несомненно, следует считать классические работы Д.Бидла и Э.Татума, выполненные на хлебной плесени

Neurospora crassa. Бидл и Татум получали мутации у этого гриба, в результате которых культура гриба переставала расти на минимальной питательной среде и для восстановления роста требовалось добавление различных метаболитов. Было показано, что мутации вызывают блокирование определенного этапа метаболизма, который в норме обеспечивает синтез недостающего у мутантов метаболита. Поскольку метаболизм у *Neurospora crassa* был изучен достаточно хорошо, то стало ясно, что мутации приводят к дефекту соответствующих ферментов, необходимых для прохождения этих этапов метаболизма. В результате данных работ была высказана гипотеза *«один ген — один фермент»*, получившая широкую известность и позднее модифицированная в формулу *«один ген — одна полипептидная цепь»* (модификация означает, что гены кодируют не только ферменты, но и все другие белки любого организма). Эта гипотеза полностью подтвердилась в работах многих исследователей, в том числе при изучении наследственных болезней обмена веществ у человека. Бидл и Татум показали также, что метаболизм любого субстрата может быть представлен в виде цепочки контролируемых генами реакций, в которой каждое звено представляет собой отдельный этап этого превращения, обеспечиваемого действием особого фермента. С помощью мутаций в различных генах можно расшифровать последовательность метаболизма отдельных субстратов и установить, какие гены какие ферменты кодируют.

1944 г. можно считать годом доказательства того, что химическим субстратом наследственности является молекула ДНК. В этом году О.Эвери, К.Мак Леод и М.Мак-Карти опубликовали статьи, в которых доказывалось, что трансформация непатогенных пневмококков в патогенные происходит только при воздействии на непатогенных пневмококков ДНК патогенных. При действии на ДНК ДНКаз трансформирующий эффект исчезал. Уже в 1953 г. Джеймс Уотсон и Френсис Крик предложили знаменитую модель структуры ДНК в виде двойной спирали, и, как считают многие исследователи, в 1953 г. произошло рождение *молекулярной биологии*.

По крайней мере до середины 60-х годов XX в. человек как объект исследования не очень привлекает генетиков. Основные усилия, связанные с попытками изучить механизм действия генов, реализуются на других объектах, прежде всего бактериофагах (вирусы бактерий) и *E.coli*. Даже дрозофила отходит на второй план. В 1962 г. в результате изящных экспериментов с индуцированными профлавином мутациями в фаге Т4 Френсис Крик и Сидней Бреннер расшифровывают генетический код. Подтверждение правильности этой расшифровки примерно в то же время получают на бесклеточной системе биохимики — Маршалл Ниренберг и Генрих Маттеи.

Расшифровка генетического кода стала блестящим завоеванием генетики, она объяснила, каким образом язык ДНК переводится на язык молекул белка.

Собственно говоря, открытие генетического кода, общего для всех живых организмов на Земле, явилось завершающим этапом развития теории гена как элементарной основы наследственности. Были получены данные о химической природе гена, механизме передачи наследственной информации, которая содержится в гене в виде последовательности нуклеотидов, наконец, о механизме реализации генетической информации, в которой закодирована структура всех белков любого организма и которая расшифровывается с помощью генетического кода.

После этого вплоть до настоящего времени идет детализация этой картины. Этому способствовала разработка методов работы с ДНК, которые получили название *генетической инженерии*. В 1970 г. обнаружен первый бактериальный фермент рестрикции двухцепочечной ДНК (ферменты называют рестриктазами, или эндонуклеазами), который разрывал фосфатные связи только в определенных последовательностях нуклеотидов. Вскоре было найдено большое число таких ферментов со способностью к узнаванию и последующему разрезанию различных по длине последовательностей нуклеотидов. В это же время разрабатываются методы определения последовательности нуклеотидов ДНК, так называемое *секвенирование*. Появляется возможность изолировать отдельные гены и размножать их в различных хозяевах, например в *E.coli*. Начинается секвенирование геномов (под *геномом* понимают все гены организма) сначала относительно простых, а затем все более сложных организмов. В 1990 г. Национальный институт здоровья (США) объявил о начале Проекта «Геном человека», рассчитанного на 15 лет, целями которого являлись создание точной генетической карты, создание физической карты генома человека и секвенирование всего генома, содержащего более 3 млрд нуклеотидов. Подробнее о генетической инженерии и Проекте «Геном человека» будет сказано в одной из глав учебника.

В то же историческое время медицинская генетика осваивает преимущественно завоевания, полученные на других организмах. Идет интенсивная инвентаризация менделирующих наследственных болезней, и в 1966 г. появляется первое издание книги В.Мак Кьюсика «Менделевское наследование у человека. Каталог аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и *X*-сцепленных фенотипов». В этой книге собраны все известные случаи менделевского или предположительно менделевского наследования не только различных заболеваний, но и нормальных признаков человека. Всего было описано 574 фенотипа, для которых было установлено менде-

левское наследование, и 913 фенотипов, для которых менделевское наследование можно было предполагать. Среди наследственных заболеваний человека в этой книге заметное место занимают разные классы наследственных болезней обмена веществ, для которых к этому времени был расшифрован биохимический дефект, в том числе углеводного, аминокислотного, некоторых болезней накопления и др.

Медицинская генетика как наука прикладная пыталась реализовать новые научные знания о природе наследственных заболеваний таким образом, чтобы извлечь из них практическую пользу в плане диагностики или лечения наследственных заболеваний. В этом отношении особенно показателен пример фенилкетонурии (ФКУ). Впервые ФКУ была описана как самостоятельное заболевание А.Феллингом в 1934 г. у больных с тяжелой умственной отсталостью. Уже в 1952 г. было показано, что метаболически ФКУ обусловлена дефектом печеночного фермента фенилаланингидроксилазы, участвующего в превращении фенилаланина в тирозин. В результате блока ферментативной реакции в организме происходит накопление продуктов превращения фенилаланина, предшествующих блоку (в частности, фенилпировиноградной кислоты), которые скорее всего оказывают токсичное действие на развивающийся мозг. В 1953 г. Г.Биккель и соавт. предположили, что исключение из пищи больного ребенка фенилаланина может скорректировать биохимический дефект. Он проверил это предположение на практике, исключив фенилаланин пищевых продуктов и заменив их гидролизатом казеина. В результате был получен положительный клинический результат: состояние больного ребенка улучшилось. Можно считать, что с 1953 г. началась новая эра успешного патогенетического, основанного на знании биохимической природы, лечения наследственных метаболических заболеваний. Миф о неизлечимости наследственных болезней был развеян. К этому стоит добавить, что знание биохимической природы ФКУ позволило также разработать относительно простые методы диагностики этого заболевания, ввести их в практику для скрининга новорожденных на наличие у них ФКУ во многих странах. В сочетании с разработанной диетой для лечения больных это позволило вылечить и возвратить к нормальной жизни тысячи и тысячи больных ФКУ во всем мире.

Лишь в отдельных случаях исследования наследственной патологии у человека вносят революционизирующий вклад в изучение структуры и функции гена. К таким исследованиям надо в первую очередь отнести работу Лайнуса Полинга, которая увидела свет в 1949 г. В этой работе с использованием одного из видов электрофореза было показано, что у больных серповидно-клеточной анемией гемоглобины имеют отличную от нормы подвижность в электрическом поле. У некото-

рых здоровых родственников больных при электрофорезе выявлялись две фракции гемоглобина с нормальной и аномальной подвижностью. Эти результаты позволили предположить, что здоровые родственники больных, носители признака серповидно-клеточности, имеют как нормальный, так и мутантный гемоглобин, а больные — только мутантный гемоглобин. Окончательное заключение в этой работе устанавливало, что изменение одного гена изменяет структуру контролируемого этим геном белка. Благодаря данной работе гипотеза Бидла и Татума «один ген — один фермент» трансформируется в формулу «*один ген — один белок*» и таким образом более точно определяет функцию гена.

Следующий шаг, приближающий к разгадке генетического кода, был сделан В.Ингремом в 1956 г. в эксперименте на том же серповидно-клеточном гемоглобине. Сначала Ингрему удалось показать, что аномальный гемоглобин отличается от нормального только по одному пептиду, а затем, что этот пептид отличается от нормального только по одной аминокислоте. Из этого результата практически однозначно следовало, что гены определяют последовательность аминокислот в белках.

Создание и совершенствование методов генетической инженерии и начало функционирования международного Проекта «Геном человека» стимулировали в значительной степени работы по изучению генов наследственных болезней у человека. За относительно короткий срок были клонированы и изучена нуклеотидная последовательность нескольких сотен генов наследственных болезней. Новые методы работы с ДНК сделали более удобным сначала изучение соответствующих генов, а уже затем тех белков, синтез которых они контролируют, так как структура белка однозначно определяется последовательностью нуклеотидов кодирующего его гена.

В генетике человека и медицинской генетике наряду с основным направлением исследований, которое можно определить как *изучение структуры гена и его функции*, параллельно ему развивалось направление, основы которого заложил Френсис Гальтон, двоюродный брат Чарльза Дарвина. В 1865 г. Гальтон публикует работу «Наследование таланта и характера», в которой он делает вывод о том, что способности значительно зависят от наследственности и предложил утопическую идею улучшения породы человека путем заключения подходящих браков между одаренными людьми. Затем Гальтон вместе со своим учеником К.Пирсоном публикует еще целый ряд работ. Суть этих работ сводится к тому, что различные свойства личности, в том числе интеллект, характер, внешние характеристики, такие как рост, масса тела и др., наследуются. В отличие от Менделя, который сознательно выбирает для изучения наследования максимально простые

признаки, Гальтон исследует, как наследуются количественные признаки у человека. Для этого он измеряет различные признаки у родственников различной степени родства и затем сравнивает, насколько схож тот или иной признак в зависимости от степени родства сравниваемых индивидуумов. Как правило, оказывалось, что большинство исследованных количественных признаков обнаруживает бóльшее сходство у родственников, чем при сравнении с выборкой случайно отобранных индивидуумов. Степень сходства оказывается тем больше, чем более близкая степень родства сравниваемых, наибольшая она у близнецов. Гальтон объяснял сходство по различным количественным фенотипическим признакам у родственников сходством их наследственных задатков, хотя и не отрицал взаимодействие этих задатков с факторами окружающей среды. Биометрический подход, использованный Гальтоном, не мог ответить на вопрос о механизмах наследования изучавшихся им количественных признаков, но давал представление о том, играет или не играет какую-то роль наследственность в количественной изменчивости различных сложных фенотипических признаков.

В 1918 г. Рональд Фишер предпринял достаточно удачную попытку объяснить наблюдавшиеся Гальтоном и его последователями корреляции между родственниками по различным количественным признакам участием в наследовании таких признаков большого числа элементарных менделевских факторов. Уже в 20-е годы прошлого века прежде всего благодаря исследованиям, проводившимся на близнецах, была введена количественная мера, так называемая *наследуемость*, которая позволяла оценивать влияние наследственных и внешнесредовых факторов на изменчивость сложных количественных признаков. Биометрический подход в генетике человека и медицинской генетике оказался полезным, поскольку он давал возможность хотя бы в общем виде представить значимость наследственных факторов в возникновении частой хронической патологии, а также в изменчивости сложных физиологических и иных признаков человека, которые не следовали простым правилам менделевского наследования. Подробнее проблема генетики частых заболеваний будет рассмотрена в главе, посвященной генетике мультифакториальных болезней.

Другим последствием работы Гальтона «Наследование таланта и характера» явилось формирование целого направления, получившего название *евгеника*, т.е. улучшение человеческого рода. О Гальтоне Д.Бернал писал: «Работа Гальтона с формальной точки зрения представляла собой первое неумелое использование статистики при исследовании наследственности, что привело к созданию социально-биологической науки евгеники». Последователи позитивной евгеники вслед

за Гальтоном предлагали улучшить человеческий род с помощью подбора супружеских пар, в которых партнеры были бы наделены талантами, созданием для таких пар благоприятных условий для размножения. Последователи негативной евгеники считали, что человечество уже перегружено лицами с плохими наследственными задатками и вырождается. К заболеваниям, обусловленным плохими наследственными задатками, причисляли умственную отсталость, психические болезни, сифилис, алкоголизм и даже туберкулез. Для того чтобы избавить человечество от этого груза «плохой наследственности», евгенисты предлагали добровольную или даже насильственную стерилизацию больных с перечисленными заболеваниями. Негативная евгеника в 20—30-е годы прошлого века получила распространение в США, некоторых странах Западной Европы, особенно в Германии и Скандинавских странах (Норвегии и Швеции). В целом ряде штатов США, а также в указанных европейских странах были даже приняты законы о стерилизации, которые применили к десяткам тысяч людей. В Германии с приходом к власти Гитлера евгеника стала почти государственной политикой, имевшей, кроме того, еще и расовую направленность. Нежелательными с евгенической точки зрения в Германии были объявлены целые народы, в первую очередь евреи и цыгане. Началось истребление этих народов, сначала в Германии, а затем во время Второй мировой войны и на территориях, занятых нацистской Германией. Неудивительно, что после этого евгеника стала символом мракобесия для очень многих людей во всем мире.

Важно подчеркнуть, что евгеника никогда не была наукой, скорее ее можно рассматривать как набор заключений о наследовании различных характеристик человека нормальных и патологических без серьезных научных обоснований. *В строгом смысле евгеника не имеет никакого отношения ни к генетике человека, ни к медицинской генетике.* Совсем по-другому следует рассматривать попытки Гальтона и Пирсона оценить экспериментально значение наследственных и внешнесредовых факторов в становлении количественных признаков у человека, что положило начало *генетике количественных признаков, или биометрической генетике.*

Коротко остановимся на истории медицинской генетики *в России.* Заслуживает упоминания капитальный труд В.М.Флоринского (1833—1899) «Усовершенствование и вырождение человеческого рода», впервые увидевший свет в 1866 г. и переизданный в 1926 г. В своей работе В.М.Флоринский, профессор Медико-хирургической академии в С.-Петербурге, рассмотрел широкий круг вопросов от строения яйца, сперматозоида и оплодотворения до необходимости социального совершенствования общества в целях гармониче-

ского развития народа. В.М.Флоринский четко выделял ряд заболеваний наследственной природы, которые чаще возникают у детей супругов, состоящих в родственных браках (глухота, пигментный ретинит, альбинизм, некоторые врожденные уродства), рассматривал положительную роль смешения народов. В отличие от Гальтона В.М.Флоринский кладет в основу своей гигиены бракосочетания «прививку» населению здорового выработанного вкуса.

Как *официально оформленное научное направление евгеника возникла в СССР* в 1920 г., когда состоялось учредительное собрание русского евгенического общества. Среди его представителей были такие видные отечественные биологи, как Н.К.Кольцов, Т.И.Юдин, В.В.Бунак, Н.В.Богоявленский, А.С.Серебровский, Ю.А.Филипченко и многие другие. Особенностью отечественной евгеники было то, что евгенические концепции советских исследователей, во-первых, практически никогда не ставили в виде окончательной цели проведение в жизнь тех или иных принудительных евгенических мероприятий, что было свойственно евгенике США, ряда западных стран и что приобрело столь уродливые, человеконенавистнические формы в Германии. Во-вторых, никогда в евгенике в СССР не поддерживались идеи негативной евгеники, т.е. улучшения породы человека через законодательно закрепленное выбраковывание нежелательных с точки зрения евгеники элементов. Третьей особенностью было то, что одновременно с обсуждением евгенических идей Н.К.Кольцов, А.С.Серебровский, В.В.Бунак и др. создают практические начала медицинской генетики. В Институте экспериментальной биологии, которым руководил Н.К.Кольцов, развернулись обширные исследования по изучению генетики отдельных кровяных показателей человека, в частности изосерологических, уровня каталазы и др., проводились также широкие исследования по генетике групповой агглютинации. Особенно надо отметить исследования по определению частоты групп крови у больных туберкулезом и раком. Сравнение этой частоты с частотой случайной выборки позволило обнаружить ассоциации определенных групп крови с изученными заболеваниями. Таким образом, это были первые работы по исследованию ассоциации генетических маркеров с распространенными заболеваниями, которые в дальнейшем получили широкое распространение во всем мире. В.В.Бунак обосновывает необходимость широких популяционно-генетических исследований для анализа популяционной структуры, ее связи с патологией, изучения генетики отдельных морфологических признаков. Вместо использования неопределенных статистик Гальтона все более широкое распространение начинают получать методы сегрегационного анализа, позволяющие доказать значение менделевского наследования в

сегрегации различных признаков у человека. В 1924 г. Т.И.Юдин, основоположник применения генетики в психиатрии, обосновывает наблюдения над близнецами для изучения влияния наследственных факторов, а Н.К.Кольцов в 1929 г. выдвигает широкие предложения по изучению расовой патологии, рассматривая такую работу как чрезвычайно важную для исследования эволюции человека. Евгеника просуществовала в СССР недолго. В 1930 г. перестает выходить «Русский евгенический журнал», а журнал «Известия Бюро по евгенике» переименовывается в «Известия Бюро по генетике и селекции», меняется содержание этого журнала. В нем отсутствуют статьи не только по евгенике, но и по антропо- и медицинской генетике.

Вместе с тем, как уже отмечено, в рамках евгеники в СССР оформилось и получило развитие действительно строго научное направление исследований роли наследственных факторов в становлении различных нормальных и патологических признаков у человека, получившее название *«медицинская генетика»*. Евгенический кризис для советских исследователей был преодолен довольно легко.

Наиболее ярким свидетельством зрелости и самостоятельности советской медицинской генетики являлось создание в 1935 г. Медико-генетического института им. М.Горького, тесно связанное с деятельностью С.Г.Левита. Сотрудники института широко применяют три основных метода и не только применяют, но и активно разрабатывают, совершенствуют, определяют их реальные возможности и ограничения. Это *клинико-генеалогический* (используется прежде всего в исследованиях по генетике патологии), *близнецовый* (используется в исследованиях по генетике физиологических, психологических и некоторых других признаков) и *цитологический* (используется в исследованиях хромосом человека в норме и при патологии) методы.

Особенностью деятельности Медико-генетического института, сразу выдвинувшей его на самые передовые рубежи в мировой науке, было объединение в этом учреждении разработки конкретных вопросов медицинской генетики врачей-клиницистов и генетиков-теоретиков. Широкое распространение в Медико-генетическом институте получили исследования роли наследственных факторов в развитии различной патологии. Примечательно, что в отличие от близнецовых исследований, в обработке результатов которых применяли аппарат генетико-статистического анализа, изучение роли наследственных факторов в формировании разнообразной хронической патологии базировалось на концепциях менделевской генетики. Среди заболеваний, изучение которых было начато в Медико-генетическом институте, заслуживают упоминания сахарный диабет, пароксизмальная тахи-

кардия, бронхиальная астма, рак молочной железы. Следует также упомянуть пионерские цитогенетические исследования сотрудников Медико-генетического института.

Несмотря на очевидные достижения и международное признание Медико-генетического института, в 1937 г. он прекратил свою деятельность.

В начальный период истории развития советской медицинской генетики значительную роль сыграла научная деятельность Сергея Николаевича Давиденкова (1880—1961). Уже в первых работах, посвященных проблемам наследственной нервной патологии, С.Н.Давиденков проявил глубокое понимание основных генетических закономерностей. Неудовлетворенность классификацией семейных нейродистрофий, которая в результате исследований школы Иендрассика была упрощена чуть ли не до одной нозологической формы — «гередодегенерация нервной системы», заставила С.Н.Давиденкова пересмотреть ее с позиции генетики, прежде всего дискретности менделевских единиц наследственности и применить принципы клинико-генеалогического анализа, когда единицей наблюдения становится *родословная больного*.

Это привело С.Н.Давиденкова к выводу о необходимости «правильно отделять индивидуальные вариации в действии одного и того же наследственного фактора от вариации самих наследственных факторов». Таким образом, формулируется *гипотеза о генетической гетерогенности наследственных болезней*, выраженная в наиболее отчетливой форме в монографии С.Н.Давиденкова «Наследственные болезни нервной системы» (1932). С.Н.Давиденкова нужно считать основоположником медико-генетического консультирования — практического использования медико-генетических знаний в медицине. Еще в 1932 г. С.Н.Давиденков определил основные направления *профилактики* наследственных болезней: 1) борьба с возникновением новых мутаций; 2) медико-генетический совет в семьях; 3) специальная охрана наследственно предрасположенных.

С конца 30-х годов XX в. генетические исследования, в том числе в области медицины, стали вызывать ожесточенную критику. Развернулась борьба с так называемым менделизмом — морганизмом. В 1948 г. состоялась печально знаменитая сессия ВАСХНИЛ, а затем и сессия АМН СССР, после которых исследования в области генетики, в том числе и медицинской генетики, фактически оказались под запретом. Они возобновились лишь в начале 60-х годов XX в., когда стали создаваться первые лаборатории, в которых разрабатывалась медико-генетическая тематика. Они возглавляются известными советскими генетиками В.П.Эфроимсоном, А.А.Прокофьевой-Бельговской, Е.Е.Погосянц, М.А.Арсеньевой. Возобновляется медико-генетическая тематика в клини-

ке нервных болезней ленинградского ГИДУВа, которой руководит С.Н.Давиденков. В 1969 г. по решению Правительства создается Институт медицинской генетики АМН СССР. Им руководит Н.П.Бочков. К работе в институте Н.П.Бочков привлек практически всех известных генетиков человека старой «школы», одновременно пришло много молодежи, которая осваивает новую для себя науку. В 70-е годы XX в. в СССР возникают первые *медико-генетические консультации* как учреждения практического здравоохранения, в Институте медицинской генетики разрабатываются научные основы этого абсолютно нового для практического здравоохранения вида медицинской помощи населению. За прошедшие 30 лет медицинская генетика в России прошла достаточно сложный путь становления и развития. Сложилась система подготовки кадров по медицинской генетике, медицинскую генетику стали преподавать во многих медицинских институтах, в Томске был создан еще один Институт медицинской генетики, во многих научно-исследовательских институтах РАМН и МЗ РФ возникли подразделения, занимающиеся клинической генетикой. В настоящее время исследования в России ведутся практически по всем основным направлениям современной медицинской генетики.

Глава 2 МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА. ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ. ТИПЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ. ГРУЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА. ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

2.1. НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

В последние годы все больше говорят о том, что медицинская генетика составляет фундамент современной медицины и ее значение в понимании этиологии и патогенеза любой патологии человека постоянно возрастает. В медицине происходит осознание того, что *любой* патологический процесс имеет определенную молекулярную основу, а в последней — гены и(или) их продукты обязательно играют важную роль. Поэтому понимание этиологии многих, а патогенеза — всех болезней человека невозможно без представлений о том, *какие гены и каким образом вовлечены в патологический процесс.* Медицинская генетика важна для всех медицинских специальностей, так как наследственные болезни поражают все органы и системы органов человека. Особую роль медицинская генетика играет в *профилактической медицине*, так как до недавнего времени предупреждение рождения больного ребенка в семье с наследственной патологией или даже в популяции в целом с помощью специальных мероприятий было не только наиболее типичным, но и единственным способом действия медицинских генетиков. Сейчас положение дел меняется в связи с разработкой методов *генной терапии. Генная терапия* предполагает лечение самых разнообразных, а не только наследственных болезней с помощью введения больному генов, играющих ключевую роль в патогенезе соответствующих заболеваний. Таким образом, медицинская генетика к профилактике наследственных болезней добавляет патогенетически корректные методы лечения и в этом отношении становится полноценной составной частью и основой современной медицины.

Есть и объективные обстоятельства, способствующие увеличению значимости медицинской генетики. В течение XIX—XX вв. удалось разработать эффективные методы борьбы со многими инфекционными болезнями, значительны были также достижения в лечении других болезней, в частности авитаминозов, которые были причиной заболеваемости и смертности сотен тысяч, если не миллионов людей.

Это привело к тому, что в современном мире изменилась структура заболеваемости и смертности, особенно среди детей. По данным многих зарубежных и отечественных исследователей, в педиатрических клиниках почти 50 % коек заняты больными с наследственными болезнями или болезнями с наследственным предрасположением. Возрастает роль генетических факторов в качестве причины детской и особенно младенческой смертности, многие случаи таких онкологических заболеваний, как рак молочной железы и толстой кишки, являются генетически обусловленными. Все это ставит перед медициной в целом и в первую очередь перед медицинской генетикой задачу найти эффективные способы предотвращения и лечения соответствующих заболеваний.

Медицинскую генетику можно определить как систему знаний о роли генетических факторов в патологии человека и систему методов диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии в широком смысле.

2.2. ТИПЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Наследственными болезнями человека называют такие патологические состояния, причиной которых является *изменение генетического материала.* Если эти изменения происходят в элементарных единицах наследственности, которые называют генами, то возникают *моногенные*, или менделирующие (т.е. наследующиеся по правилам, открытие которых приписывается Грегору Менделю) наследственные болезни. Моногенных наследственных болезней к настоящему времени описано несколько тысяч и подробнее они будут обсуждаться в следующих главах книги, а в качестве примеров моногенных наследственных болезней можно привести такие заболевания, как ахондроплазия, при которой происходят поражение скелета, семейный поликистоз почек, врожденная катаракта, синдром Марфана (поражение скелета, сердца, глаз), наследственный панкреатит, муковисцидоз (системное поражение экзокринных желез, обычно проявляющееся хроническим обструктивным бронхолегочным процессом и нарушением работы желудочно-кишечного тракта), фенилкетонурия, проявляющаяся умственной отсталостью и психическими расстройствами, аденоматозный полипоз толстой кишки, гемофилия, основное проявление которой заключается в нарушении свертывания крови, спинальная амиотрофия, клинические симптомы которой включают мышечную слабость и атрофию мышц с последующим развитием контрактур суставов.

Если изменения затрагивают хромосомы, в которых расположены почти все гены, и приводят к изменению числа или структуры хромосом, то возникают *хромосомные болезни*. Хорошо известными примерами хромосомных болезней являются синдромы Дауна, Эдвардса, Тернера, «кошачьего крика» и т.д.

Если изменения возникают в митохондриальной ДНК, то это приводит к *митохондриальным болезням*. Примерами их служат атрофия зрительных нервов Лебера, наружная офтальмоплегия, митохондриальные миопатии, синдром миоклонус-эпилепсии и рваных красных мышечных волокон. Большинство моногенных наследственных болезней встречается редко, однако суммарно они создают довольно заметный груз в любой популяции человека.

Кроме того, к наследственным болезням принято также относить такие заболевания, в развитии которых, по-видимому, одинаково важны как гены, так и факторы окружающей среды. Их называют *мультифакториальными заболеваниями*, так как они зависят от действия большого количества факторов, как генетических, так и внешнесредовых, и к ним относят все хронические неинфекционные заболевания, такие как диабет, атеросклероз, бронхиальная астма и др., а также изолированные врожденные пороки развития. Частота этих заболеваний в популяции очень высокая. Достаточно напомнить, что атеросклероз и ишемическая болезнь сердца стоят на одном из первых мест как причина смерти. Кроме того, принято различать заболевания, обусловленные действием преимущественно *внешнесредовых факторов*. К ним относят травмы, частые инфекционные болезни, которыми болеет практически каждый человек. Однако многие исследователи полагают, что возникновение этих заболеваний также зависит от генетической конституции, хотя и в небольшой степени. Известно, что даже во время эпидемий часть населения не заболевает, обладая генетически обусловленной невосприимчивостью к соответствующей инфекции. Злободневным примером является СПИД. Установлено, что у лиц, обладающих особой формой одного из генов (ген рецептора хемокинов), снижена восприимчивость к вирусу приобретенного иммунодефицита. Такая классификация всей патологии человека на отдельные группы в зависимости от значимости наследственных факторов в этиологии и патогенезе заболеваний человека является, несомненно, одним из важных достижений медицинской генетики. Она не только позволяет врачу понять этиологию различных заболеваний, но и является подспорьем в выборе лечения, а также методов профилактики этих болезней.

2.3. ГРУЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА

Представление о частоте наследственных болезней в популяциях человека дает табл. 2.1, в которой представлены данные, полученные Регистром врожденной и наследственной патологии канадской провинции Британская Колумбия. Этот Регистр существует уже более 30 лет, и в него в обязательном порядке поступают данные о всех зарегистрированных врачами провинции больных с наследственной и врожденной патологией в соответствии с Международной классификацией болезней. Регистр является, по-видимому, лучшим в мире источником информации о частоте наследственных болезней в популяциях человека, хотя он не лишен недостатков, в том числе существенных. В частности, так как регистр существует только 30 лет, то в нем недостаточно полно представлена наследственная патология, проявляющаяся в старших возрастных группах. Поэтому можно считать, что приведенные оценки частот менделирующих наследственных болезней в Регистре являются минимальными.

Таблица 2.1. **Частота наследственной и врожденной патологии в провинции Британская Колумбия по данным Регистра состояния здоровья населеиия провинции [модифицировано из Baird P.A. et al., 1988]**

Категория заболеваний	Частота на 1 млн новорожденных	Процент от числа новорожденных
Аутосомно-доминантные	1395,4	0,14
Аутосомно-рецессивные	1655,3	0,17
X-сцепленные рецессивные	532,4	0,05
Хромосомные	1845,4	0,18
Частично наследственно обусловленные врожденные пороки развития	26584,2	2,66

Как следует из табл. 2.1, собственно наследственная патология, которая включает менделирующую (понятия аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной и *X*-сцепленной патологии, являющейся частями менделирующей патологии, будут даны в следующих главах книги) и хромосомную патологию, встречается примерно у 4 человек из 1000 новорожденных в течение примерно 35 лет жизни. Значительно чаще у новорожденных выявляют врожденные пороки развития, большинство из которых наследуются мультифакториально — примерно у 30 из 1000 новорожденных.

Данные о частоте наследственных болезней в популяции Британской Колумбии — не единственные в мировой литературе. Впервые такие данные были получены еще в 1959 г. Стивенсоном для Северной Ирландии. Он, однако, использовал обзорный метод получения данных: одномоментно были получены сведения о больных с предположительно наследственной патологией от всех практикующих врачей в популяции Северной Ирландии. В этом случае речь идет о распространенности, а не о частоте наследственных болезней. Тем не менее значения распространенности аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной патологии по Стивенсону были существенно выше, чем в Британской Колумбии. Результаты работы Стивенсона многократно подвергались критике, причем в основном она касалась точности установления типа наследования болезней. Значительное число тех болезней, которые Стивенсон считал аутосомно-доминантными, такими в настоящее время не считают, а, кроме того, многие состояния, включенные в перечень для регистрации Стивенсоном, лишь условно можно называть патологическими. Поэтому отягощенность популяции Северной Ирландии аутосомно-доминантными болезнями в работе Стивенсона скорее всего значительно завышена. В меньшей степени, но по тем же причинам в этом исследовании завышена частота аутосомно-рецессивных болезней. Ну, а что касается *X*-сцепленных заболеваний, то их список так мал и очевиден, что их распространенность оказалась неискаженной.

В табл. 2.2 приведены оценки частоты менделирующих наследственных болезней в популяциях человека, полученных разными авторами или коллективами исследователей. В большинстве случаев эти оценки выведены путем суммирования данных из статей, посвященных эпидемиологии наслед-

Таблица 2.2. **Частота основных типов наследственных болезней на 1000 новорожденных по данным ряда источников**

Категория заболеваний	1	2	3	4	5	6
АД	9,5	0,7	7,0	10,0	10,0	10,0
АР	2,1	2,5	2,1	1,0	1,1	2,5
X-сц	0,4	0,5	0,5	0,5	—	—

Примечание. Номера — разные источники: 1 — A.C.Stevenson (1959); 2 — A.Johnes, W.F.Bodmer (1974); 3 — C.Carter (1977); 4 — J.Neel (1978); 5 — UNSCEAR Report (1977); 6 — UNSCEAR Report (1986). Таблица и литература к ней взяты из кн.: «Наследственные болезни в популяциях человека» под ред. Е.К.Гинтера. М., Медицина. — 2002. АД, АР — соответственно аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные болезни, *X*-сц. — *X*-сцепленные рецессивные болезни.

ственных болезней в различных популяциях с последующей дедукцией, так как все эти результаты могут быть усреднены.

Из табл. 2.2 следует, что наибольшим колебаниям подвержена оценка частоты аутосомно-доминантных болезней, которая, по данным разных источников, различается больше чем на порядок. Это связано с включением или не включением таких аутосомно-доминантных признаков, которые условно можно считать патологическими, как семейная гиперхолестеринемия, взрослый тип поликистоза почек и некоторых других. Пенетрантность этих признаков в терминах патологических состояний достаточно низкая, поэтому их включение в список регистрируемых доминантных состояний скорее отражает точку зрения конкретного автора или авторов. Частота аутосомно-рецессивных болезней колеблется, по данным разных источников, всего в 2 раза, что скорее всего связано с более строгими критериями отбора аутосомно-рецессивных заболеваний, а также с тем, что среди них реже встречаются такие состояния, которые только условно можно считать патологическими. Оценка частоты *X*-сцепленных состояний практически не варьирует по причине, которая указана выше. Приведенные значения груза наследственной и врожденной патологии не включают такие относительно распространенные мультифакториальные заболевания, как сахарный диабет, бронхиальная астма и другие частые неинфекционные заболевания. Тем не менее они весьма впечатляют и показывают, насколько серьезной является проблема наследственных и врожденных заболеваний для современной медицины.

2.4. ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Медицинская генетика является частью генетики человека. В отличие от других видов живых организмов, для которых не принято разделять генетику на отдельные разделы (мы знаем генетику дрозофилы или генетику кукурузы, или генетику микробов), для человека, когда он сам становится объектом исследования, такое разделение генетики оправдано с прикладной точки зрения.

Медицинская генетика достаточно дифференцирована. Такая дифференциация отражает большой объем знаний, накопленный медицинской генетикой при изучении природы различных болезней человека и существование большого числа медицинских и биологических специальностей. В ней выделяют такие разделы, как *молекулярная, биохимическая генетика, цитогенетика, клиническая генетика.* Каждый из этих разделов имеет свой объект и методы изучения. *Молекулярная*

медицинская генетика изучает патологические процессы на молекулярном уровне, начиная со структуры гена и ее изменений и кончая взаимодействием продуктов генов друг с другом на молекулярном уровне. *Биохимическая генетика* исследует природу наследственных болезней обмена веществ на уровне ферментов, ферментативных реакций и их продуктов. *Цитогенетика* изучает с помощью специфических методов структуру хромосом человека и ее нарушения в случае хромосомных болезней. Основной задачей *клинической генетики* являются разработка и реализация различных способов диагностики, а также помощи больным с наследственной патологией и профилактики возникновения наследственной патологии в семьях и в популяциях. Такое деление медицинской генетики на отдельные ветви в зависимости от используемых методов для изучения наследственной патологии, несомненно, является искусственным, и мы часто видим, особенно в последнее время, что методы, применяемые в одном разделе, проникают в другие разделы медицинской генетики.

Любой патологический процесс имеет определенную молекулярную основу, в которой гены и (или) их продукты обязательно играют важную роль. Поэтому понимание этиологии многих, а патогенеза всех болезней человека невозможно без представлений о том, какие гены и каким образом вовлечены в патологический процесс.

Медицинскую генетику можно определить как систему знаний о роли генетических факторов в патологии человека и систему методов диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии в широком смысле.

Наследственными болезнями человека называют такие патологические состояния, причиной которых является изменение генетического материала. В зависимости от характера этих изменений различают менделирующие, или моногенные наследственные болезни, хромосомные болезни, митохондриальные и мультифакториальные болезни.

Наследственная патология, которая включает менделирующую и хромосомную патологию, встречается примерно у 4 из 1000 новорожденных. Значительно чаще у новорожденных выявляют врожденные пороки развития, большинство из которых наследуются мультифакториально — примерно у 30 из 1000 новорожденных.

Медицинская генетика достаточно дифференцирована. В ней выделяют такие разделы, как молекулярная и биохимическая генетика, цитогенетика, клиническая генетика и другие разделы.

Глава 3 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ. ГЕН. ЕГО СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

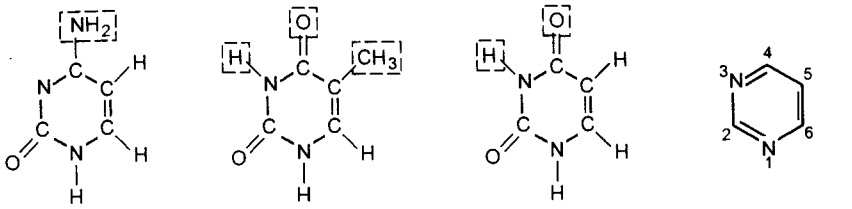
Мы начнем изложение медицинской генетики с молекулярных основ наследственности, а не с изложения законов Г.Менделя, как это было принято раньше. За последние десятилетия в этой области были фундаментальные открытия, которые позволяют понять, как работают механизмы наследственности на молекулярном уровне, с которого начинается формирование любых фенотипических признаков человека, включая самые сложные.

3.1. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

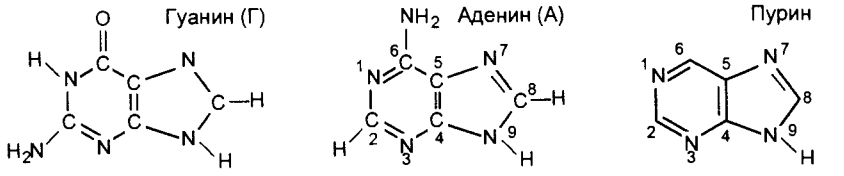
3.1.1. ДНК — молекула наследственности. Химические и структурные особенности

Уже из школьной программы биологии известно, что ген — это отрезок молекулы ДНК. Только эта макромолекула из довольно обширного спектра макромолекул, существующих в каждой клетке каждого живого организма, способна самовоспроизводиться, а значит, передавать в поколениях клеток или организмов содержащуюся в ней информацию. Способность ДНК к самовоспроизведению обусловлена особенностями ее химической структуры. Молекула ДНК построена из трех компонентов: сахара, представленного дезоксирибозой, фосфатных групп и 4 типов азотистых оснований — цитозина (Ц), тимина (Т), которые еще называют пуринами, аденина (А) и гуанина (Г). Это — пиримидины (рис. 3.1). В скобках на рис. 3.1 указано принятое сокращение 4 оснований.

В 1953 г. Уотсон и Крик опубликовали свою историческую статью о физической структуре ДНК. Согласно модели Уотсона и Крика, молекула ДНК представляет собой двойную спираль. Каждая спираль обвивается вокруг другой спирали вдоль общей оси. Цепи этой спирали образуют дезоксирибоза и фосфатные группы. Через определенные промежутки к каждой цепи крепится азотистое основание, обращенное внутрь спирали. Два основания каждой цепи, расположенные на одном и том же уровне, соединяются между собой (рис. 3.2). Самое замечательное в молекуле ДНК это то, что каждое азотистое основание может соединиться (или спариваться)



Пиримидиновые нуклеотидные основания



Пуриновые нуклеотидные основания

Рис. 3.1. Строение молекул нуклеиновых кислот.

Нуклеиновые кислоты построены из единиц, которые называются нуклеотидами. Основаниями нуклеотидов являются пиримидины (цитозин, тимин, урацил) и пурины (гуанин и аденин). Атом азота в положении 9 молекул пуринов или в положении 1 молекул пиримидинов связывается с углеродом в положении 1 молекул сахаров (дезоксирибозы в ДНК и рибозы в РНК).

только с другим строго определенным и комплементарным ему основанием, а именно аденин с тимином, а гуанин с цитозином. Это свойство нуклеотидов комплементарно спариваться обеспечивает основу для точного воспроизведения последовательности нуклеотидов каждой цепи ДНК, или конвариантной редупликации (рис. 3.3). Нуклеотидные цепи ДНК полярны. Полярность определяется тем, как соединяются между собой сахара (дезоксирибозы). Фосфатная группа, присоединенная к С5 (5'-углерод) одного сахара, соединяется с гидроксильной группой в положении С3 (3'-углерод) следующего сахара с помощью фосфодиэфирной связи. В результате концевой нуклеотид на одном конце цепи имеет свободную 5'-, а на другом — свободную 3'-группу. Последовательность нуклеотидных оснований принято записывать в направлении от 5'- к 3'-концу. Две нити ДНК антипараллельны друг другу, так как идут в противоположных направлениях и 5'-концу одной цепи соответствует 3'-конец другой цепи и наоборот.

Модель ДНК Уотсона и Крика объяснила к тому времени хорошо известное правило английского биохимика Чаргаф-

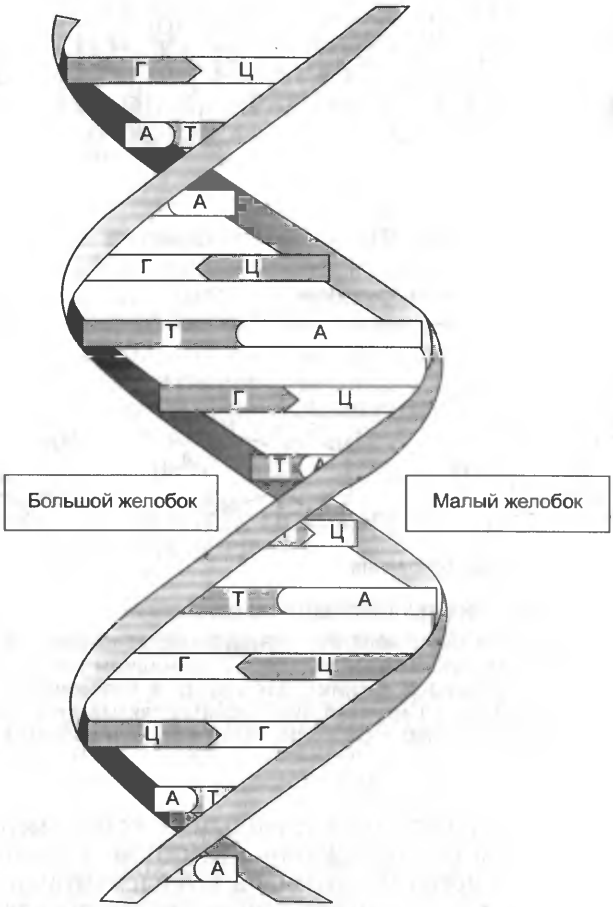


Рис. 3.2. Двойная спираль ДНК.

Две спиральные полинуклеотидные цепи обвиты одна вокруг другой вдоль общей оси. Пары нуклеотидных оснований (А—Т или Г—Ц) лежат внутри двойной спирали. Диаметр спирали 2 нм. Соседние пары оснований располагаются друг от друга на расстоянии 0,34 нм. Структура спирали повторяется через каждые 10 пар нуклеотидов. Две цепи, закручиваясь друг относительно друга, образуют двойную спираль, в которой имеется два желобка, или бороздки — большая (шириной около 2,2 нм) и малая (шириной около 1,2 нм). Такая структура характерна для так называемой В-формы ДНК. В В-форме двойная спираль правосторонняя, и повороты следуют по часовой стрелке. ДНК может существовать еще и в других формах.

фа, согласно которому в любой молекуле ДНК количество пуринов строго соответствует количеству пиримидинов.

Элементарной единицей ДНК является нуклеотид, в состав которого входит одна дезоксирибоза, одна фосфатная группа и

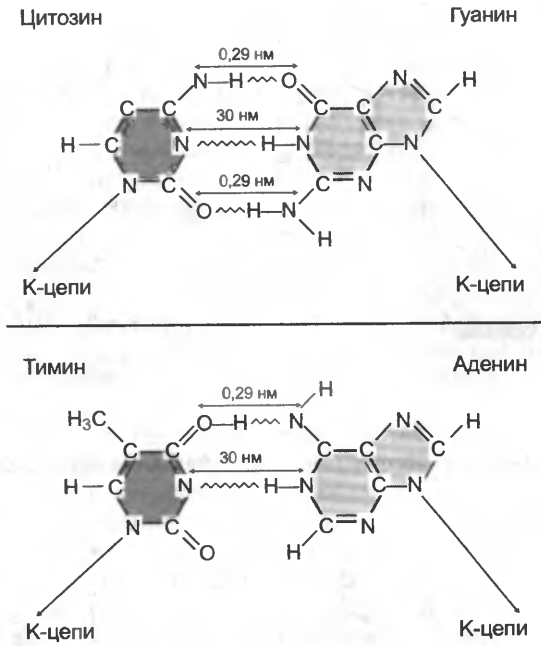


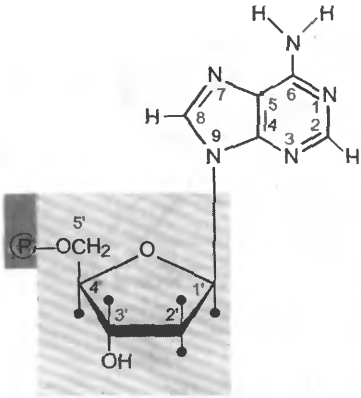
Рис. 3.3. Комплементарность оснований.

В двойной спирали ДНК пурины (аденин, гуанин) всегда соединяются с пиримидинами (тимин и цитозин). Между цитозином и гуанином образуется три водородные связи, а между тимином и аденином — две, поэтому иным способом основания соединиться просто не могут.

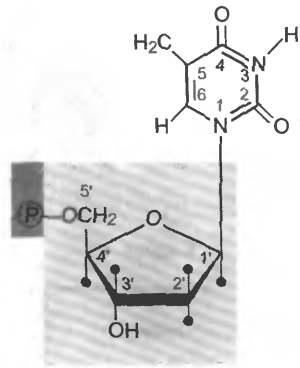
одно азотистое основание. Дезоксирибоза и фосфатная группа в каждой цепи ДНК связаны между собой сильной фосфодиэфирной связью, а азотистые основания — слабой водородной связью. Энергетически значительно проще разорвать связь между азотистыми основаниями, чем между фосфатными остатками и дезоксирибозой в цепях ДНК (рис. 3.4).

3.1.2. Репликация ДНК

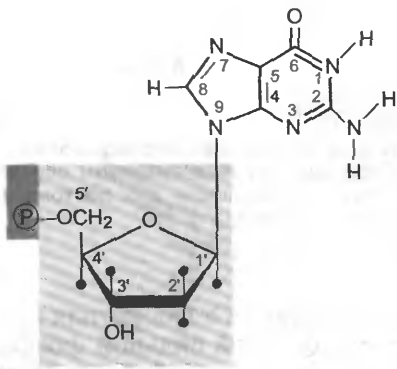
Поскольку ДНК является молекулой наследственности, то для реализации этого качества она должна точно копировать саму себя и таким образом сохранять всю имеющуюся в исходной молекуле ДНК информацию в виде определенной последовательности нуклеотидов. Это обеспечивается за счет особого процесса, предшествующего делению любой клетки организма, который называется *репликацией ДНК*. Суть этого процесса заключается в том, что специальный фермент раз-



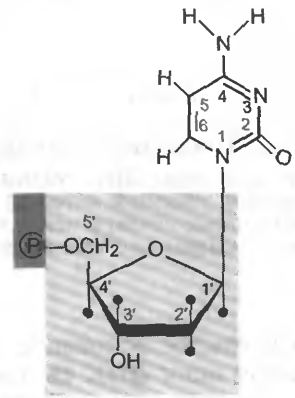
Дезоксиаденозин-5'-фосфат



Дезокситимидин-5'-фосфат



Дезоксигуанозин-5'-фосфат



Дезоксицитидин-5'-фосфат

Рис. 3.4. Состав нуклеотидов ДНК.

Нуклеотиды ДНК состоят из основания (аденин, гуанин, цитозин и тимин), сахара (дезоксирибоза) и фосфатных остатков. Основание соединяется с углеродом в первом положении дезоксирибозы, а фосфатный остаток с углеродом в четвертом положении дезоксирибозы (из: *Ф. Айала, Дж. Кайгер.* Современная генетика. — М.: Мир, 1987. — Т. 1. — С. 102).

рывает слабые водородные связи, которые соединяют между собой нуклеотиды двух цепей. В результате цепи ДНК разъединяются, и из каждой цепи «торчат» свободные азотистые основания (возникновение так называемой вилки репликации). Особый фермент ДНК-полимераза начинает двигаться

вдоль свободной цепи ДНК от 5'- к 3'-концу (лидирующая цепь), помогая присоединиться свободным нуклеотидам, постоянно синтезируемым в клетке, к 3'-концу вновь синтезируемой цепи ДНК. На второй нити ДНК (отстающая нить) новая ДНК образуется в виде небольших сегментов, состоящих из 1000—2000 нуклеотидов (фрагменты Оказаки). Для начала репликации фрагментов этой нити требуется синтез коротких фрагментов РНК (о характерных особенностях РНК будет сказано ниже) как затравок, для чего используется особый фермент — РНК-полимераза (праймаза). Впоследствии праймеры РНК удаляются, в образовавшиеся бреши встраивается ДНК с помощью ДНК полимеразы I. Таким образом, каждая цепь ДНК используется как матрица или шаблон для построения комплементарной цепи и репликация ДНК является полуконсервативной (т.е. одна нить в новой молекуле ДНК — «старая», а вторая — новая). Для репликации лидирующей и отстающей цепей клеткой используют разные ферменты. В результате репликации образуются две новые абсолютно идентичные молекулы ДНК, идентичные также исходной молекуле ДНК до начала ее редупликации (более подробно процесс репликации ДНК показан на рис. 3.5). ДНК-полимераза, как и любой другой фермент, существенно ускоряет процесс присоединения комплементарных нуклеотидов к свободной цепи ДНК, однако химическое сродство аденина к тимину, а цитозина к гуанину столь велико, что они соединяются друг с другом и в отсутствие ДНК-полимеразы в простой реакционной смеси[1].

Можно сказать, несколько упрощая, что феномен точного удвоения молекулы ДНК, в основе которого лежит комплементарность оснований этой молекулы, составляет молекулярную основу наследственности.

Скорость репликации ДНК у человека относительно низкая и для того, чтобы обеспечить репликацию ДНК любой хромосомы человека, требовались бы недели, если бы репликация начиналась из одной точки. На самом деле в молекуле ДНК любой хромосомы, а каждая хромосома человека содержит только одну молекулу ДНК, имеется множество мест инициации *репликации* (репликонов). От каждого *репликона*

---

[1] Структуру двойной спирали ДНК можно разрушить нагреванием. При этом две полинуклеотидные нити полностью разделяются. Процесс разделения цепей ДНК называется *денатурацией*, или *плавлением*. При определенных условиях разделенные комплементарные цепи могут воссоединиться и восстановить структуру двойной спирали. Это явление называется *ренатурацией*, или *отжигом*. Ренатурацию можно использовать для любых комплементарных последовательностей нуклеиновых кислот. Если эти нуклеиновые кислоты для ренатурации взяты из разных источников, то такую ренатурацию называют гибридизацией.

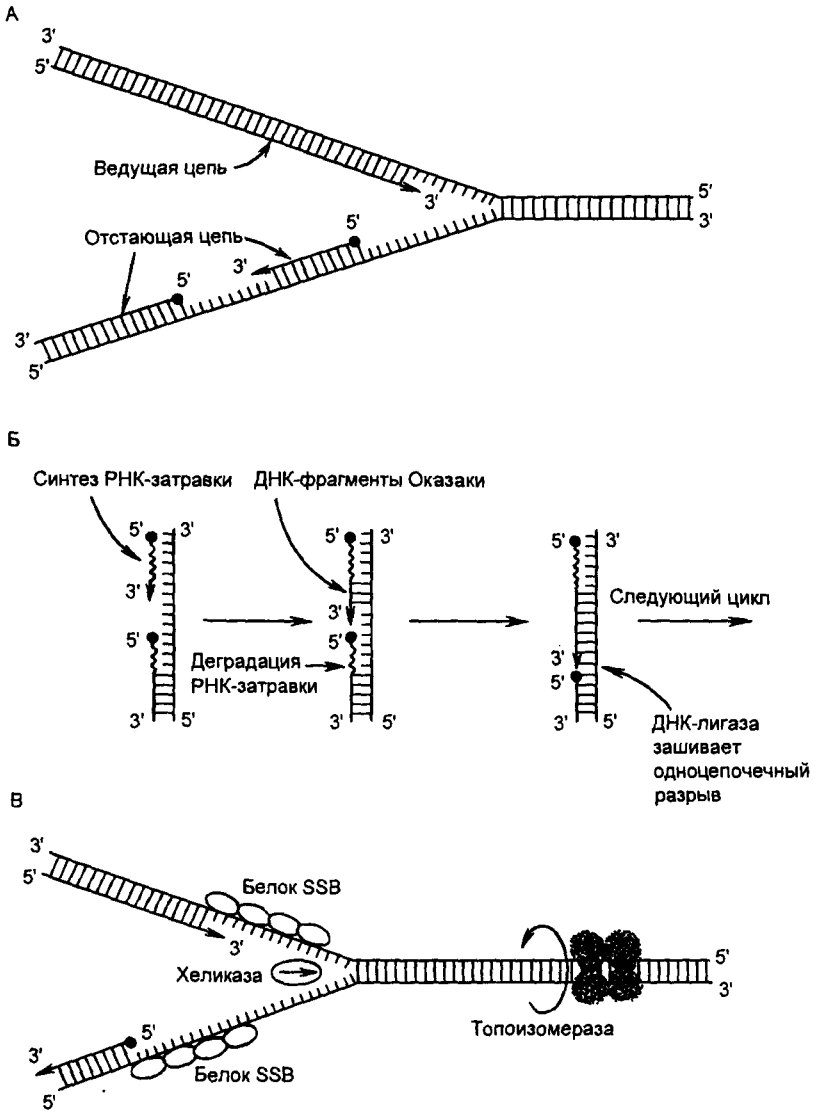


Рис. 3.5. Репликация ДНК.

А. Вилка репликации. Новая нить ДНК синтезируется только в направлении от 5'- к 3'-концу. Каждая из двух нитей ДНК служит матрицей для синтеза новой нити. Так как родительские нити антипараллельны, то непрерывная репликация ДНК происходит в направлении 5' → 3' только на одной нити, которая называется ведущей (лидирующей).

Б. Синтез новой цепи на отстающей нити требует постоянного образования новых затравок для начала репликации и осуществляется небольшими сегментами по 1000—2000 нуклеотидов в каждом (фрагменты Оказаки). Заправки представляют собой короткие последовательности РНК, которые

репликация идет в обоих направлениях до тех пор, пока соседние репликоны не сливаются. Поэтому репликация ДНК в каждой хромосоме протекает относительно быстро.

3.1.3. Генетический код

Для молекулы наследственности, которой является ДНК, мало того, что она сама способна самовоспроизводиться — это только часть наследственности. ДНК должна каким-то образом кодировать все признаки организма. Большинство признаков любого организма, будь то одноклеточного или многоклеточного, определяется белками: ферментами, структурными белками, белками-переносчиками, белками-каналами, белками-рецепторами и т.д. Следовательно, ДНК должна каким-то образом кодировать строение белков, т.е. порядок расположения в них аминокислот.

Двадцать аминокислот, из которых обычно построены белки, показаны на рис. 3.6. Аминокислоты соединяются друг с другом с помощью пептидной связи, которые образуются в результате конденсации аминогруппы (NH_2) одной аминокислоты с карбоксильной группой (COOH) другой аминокислоты. Последовательность аминокислот в полипептидной цепи записывают от аминокислоты со свободной NH_2-группой до аминокислоты со свободной COOH-группой.

Действительно в начале 60-х годов XX в. было показано, что последовательность нуклеотидов ДНК является кодом для построения всех белков организма (в действительности не только белков, но и разных типов РНК). Были также изучены свойства генетического кода (табл. 3.1). Сначала теоретически, а потом и экспериментально с помощью анализа мутаций у разных организмов, в том числе мутаций в гене β-глобиновой цепи гемоглобина человека, а также биохимическими методами, установили, что код является *триплетным*. Это означает, что каждая аминокислота кодируется тройкой нуклеотидов. Действительно, так как для построения белков используется 20 различных аминокислот, то код не может быть однонуклеотидным, поскольку существует всего

синтезируются при участии РНК-полимеразы (праймазы). Затравки деградируют после завершения синтеза следующего фрагмента Оказаки. Образованные соседние фрагменты ДНК соединяются ДНК-лигазой.

В. Показано, как происходит движение репликативной вилки. Топоизомераза удаляет супервитки спирали, хеликаза обеспечивает раскручивание двойной спирали, белок *SSB* обеспечивает стабильность одноцепочечной ДНК (из: *Ф. Айала, Кайгер Дж. Айала.* Современная генетика. — М.: Мир, 1987. — Т. 2. — С. 106).

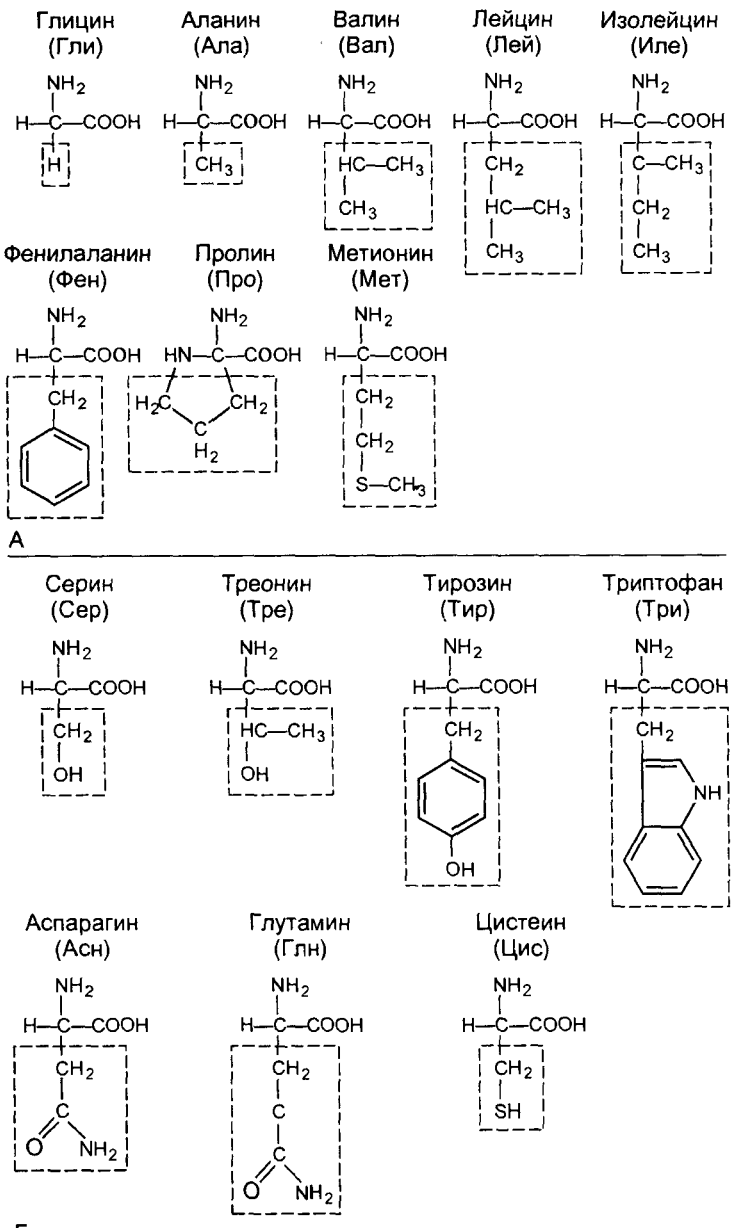


Рис. 3.6. Двадцать аминокислот, из которых построены белки.
Аминокислоты делятся на классы в зависимости от особенностей боковых групп: А — нейтральные гидрофобные, Б — нейтральные полярные.

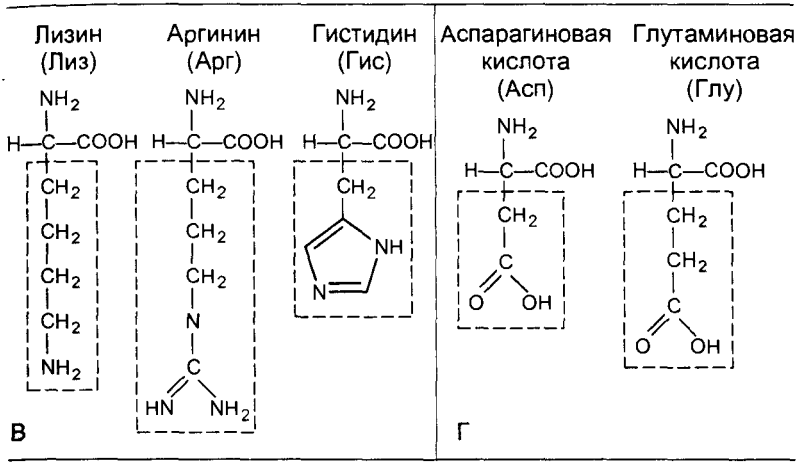


Рис. 3.6. Продолжение.
В — основные, Г — кислые.

4 нуклеотида. Код не может быть также динуклеотидным: так как возможно всего 16 комбинаций из 2 нуклеотидов. При 3 нуклеотидах число комбинаций возрастает до 64, и этого вполне достаточно, чтобы кодировать 20 различных аминокислот. Кроме того, из этого также следует, что генетический код должен быть вырожденным, т.е. что одна аминокислота может кодироваться более чем одной тройкой нуклеотидов. Еще одним важным свойством генетического кода является то, что он *неперекрывающийся*, т.е. каждую последовательно новую аминокислоту полипептидной цепи кодирует последовательно новый триплет ДНК. Генетический код не содержит знаков препинания, и кодирующие триплеты следуют один за другим. Генетический код является *универсальным* и используется одинаково как прокариотами, так и эукариотами. Кодирующие триплеты нуклеотидов получили название *кодонов*.

В табл. 3.1 представлены одновременно триплетные коды ДНК и информационной РНК, о структуре и функции которой будет сказано ниже. Из табл. 3.1 видно, что все аминокислоты, кроме триптофана и метионина, кодируются более чем одним кодоном. Наиболее важны первые два нуклеотида каждого кодона. Третий нуклеотид неспецифичен. Три кодона определяют сигнал прекращения синтеза полипептидной цепи (терминация трансляции): УАА, УАГ и УГА. Это означает, что в том месте информационной РНК (мРНК), где находится любой из этих кодонов, синтез полипептидной цепи белка прекращается. Кодоны, указывающие на терминацию синтеза полипептидной цепи, называют *стоп-кодонами*.

Таблица 3.1. **Генетический код**

ДНК, первое основание	Второе основание											
	ДНК	А		Г		Т		Ц				
	мРНК	У		Ц		А		Г				
А	У	УУУ	Фен	УЦУ	Сер	УАУ	Тир	УГУ	Цис
		УУЦ		УЦЦ		УАЦ		УГЦ	
		УУА	Лей	УЦА		УАА	Стоп	УГА	Стоп
		УУГ		УЦГ		УАГ		УГГ	Трп
Г	Ц	ЦУУ	Лей	ЦЦУ	Про	ЦАУ	Гис	ЦГУ	Арг
		ЦУЦ		ЦЦЦ		ЦАЦ		ЦГЦ	
		ЦУА		ЦЦА		ЦАА	Глн	ЦГА	
		ЦУГ		ЦЦГ		ЦАГ		ЦГГ	
Т	А	АУУ	Иле	АЦУ	Тре	ААУ	Асн	АГУ	Сер
		АУЦ		АЦЦ		ААЦ		АГЦ	
		АУА		АЦА		ААА	Лиз	АГА	Арг
		АУГ	Мет	АЦГ		ААГ		АГГ	
Ц	Г	ГУУ	Вал	ГЦУ	Ала	ГАУ	Асп	ГГУ	Гли
		ГУЦ		ГЦЦ		ГАЦ		ГГЦ	
		ГУА		ГЦА		ГАА	Глу	ГГА	
		ГУГ		ГЦГ		ГАГ		ГГГ	

Примечание. Фен — фенилаланин, Лей — лейцин, Иле — изолейцин, Мет — метионин, Вал — валин, Сер — серин, Про — пролин, Тре — треонин, Ала — аланин, Тир — тирозин, Стоп — стоп кодон, Гис — гистидин, Глн — глутамин, Асн — аспарагин, Лиз — лизин, Асп — аспарагиновая кислота, Глу — глутаминовая кислота, Цис — цистеин, Трп — триптофан, Арг — аргинин, Гли — глицин, А — аденин, Г — гуанин, Ц — цитозин, Т — тимин, У — урацил.

Приведем изображение части гена CFTR, или трансмембранного регулятора кистозного фиброза, мутации в котором обусловливают развитие муковисцидоза. В каждом экзоне (это понятие будет обсуждено позже) сначала указаны аминокислоты, а соответствующие им кодоны располагаются строчкой ниже. Особенностью является то, что представлена последовательность кодонов мРНК, но вместо урацила (У) используется обозначение тимина (Т). Данные взяты из интернетовского адреса http://genome.nhgri. nih.gov.

Exon 1 Met Gln Arg Ser
CTAGCAGGGACCCCAGCGCCCAGAGACC ATG CAG AGG TCG

Pro Leu Glu Lys Ala Ser Val Val Ser Lys Leu Phe Phe
CCT CTG GAA AAG GCC AGC GTT GTC TCC AAA CTT TTT TTC

Ser
AGC

```
        Exon 2  Trp  Thr  Arg  Pro  Ile  Leu  Arg  Lys
TTTATTTTAG TGG ACC AGA CCA ATT TTG AGG AAA

 Gly  Try  Arg  Gln  Arg  Leu  Glu  Leu  Ser  Asp  Ile
GGA TAC AGA CAG CGC CTG GAA TTG TCA GAC ATA

 Try  Gln  Ile  Pro  Ser  Val  Asp  Ser  Ala  Asp  Asn
TAC CAA ATC CCT TCT GTT GAT TCT GCT GAC AAT

 Leu  Ser  Glu  Lys  Leu  Glu  Arg
CTA TCT GAA AAA TTG GAA AGA

                    Exon 3  Glu  Trp  Asp  Arg  Glu
GTCCCACTTTTTATTCTTTTGCAG GAA TGG GAT AGA GAG

 Leu  Ala  Ser  Lys  Lys  Asn  Pro  Lys  Leu  Ile  Asn
CTG GCT TCA AAG AAA AAT CCT AAA CTC ATT AAT

 Ala  Leu  Arg  Arg  Cys  Phe  Phe  Trp  Arg  Phe  Met
GCC CTT CGG CGA TGT TTT TTC TGG AGA TTT ATG

 Phe  Tyr  Gly  Ile  Phe  Leu  Tyr  Leu  Gly
TTC TAT GGA ATC TTT TTA TAT TTA GGG
```

Сокращения: Gly — глицин, Ala — аланин, Val — валин, Leu — лейцин, Ile — изолейцин, Phe — фенилаланин, Pro — пролин, Met — метионин, Ser — серин, Thr — треонин, Tyr — тирозин, Trp — триптофан, Ash — аспарагин, Glu — глутамин, Lys — лизин, Arg — аргинин, His — гистидин, A — аденин, G — гуанин, C — цитозин, T — тимин.

3.1.4. Информационная РНК и процесс транскрипции

Необходимо объяснить, почему было необходимо ввести понятие информационной РНК (мРНК, от английского messenger, т.е. переносчик). Как известно, ДНК содержится в хромосомах клеток и, следовательно, в ядре, а белок синтезируется в цитоплазме клеток. Для того чтобы информация о структуре белка, записанная на языке кодонов ДНК, попала в цитоплазму клетки, он сначала переписывается (транскрибируется) на молекулу мРНК[1].

РНК отличается от ДНК тем, что в цепи РНК остаток сахара представлен рибозой (отсюда ее название), тимин заме-

[1]Впервые было показано, что мРНК используется в качестве посредника при переносе генетической информации от ДНК к белку, при изучении фаговой инфекции. Известно, что фаг, заражая бактерию, вводит в нее только свою ДНК. При этом не обнаруживаются изменения в общем содержании РНК в бактериальной клетке, но сразу после того, как ДНК фага попала в клетку, в ней синтезируется небольшое количество РНК, которая вскоре распадается. При этом состав новой РНК больше напоминал ДНК фага, чем ДНК бактерий (в специальных опытах показано, что фаговая РНК гибридизуется с ДНК фага и, следовательно, комплементарна ей). Далее установили, что вновь синтезированная РНК связывается с рибосомами, но вскоре отделяется от них и деградирует. Именно эта фаговая РНК является переносчиком генетической информации и она была названа мРНК. Первой изолированной мРНК у эукариотов была глобиновая мРНК, выделенная из эритроцитов.

щен на урацил, который обладает примерно такой же комплементарностью к аденину, как и тимин, наконец, РНК обычно встречается в виде одной цепи.

Для того чтобы произошло списывание последовательности нуклеотидов гена, кодирующих первичную структуру определенной полипептидной цепи белка на мРНК, к цепи ДНК на некотором расстоянии от гена, к специальной последовательности нуклеотидов, называемых *промотором*[1], присоединяется РНК-полимераза[2]. Этот фермент разрывает фосфорные связи между нуклеотидами ДНК в области соответствующего гена и делает обе цепи ДНК доступными для считывания. Присоединению РНК-полимеразы к промоторной области генов способствуют так называемые *общие и специфические транскрипционные факторы*[3], которые, как и РНК-полимераза, являются продуктами других генов. В транскрипции могут участвовать и другие белки, так что в целом процесс транскрипции является достаточно сложным и зависящим от действия многих генов. Белки, участвующие в транскрипции, в своей структуре содержат так называемые *мотивы*, обеспечивающие их связь с ДНК. Принципиально обе нити ДНК могут считываться, но обычно считывается только одна, и это зависит от последовательности нуклеотидов промотора. РНК-полимераза движется от 3'- к 5'-концу вдоль соответствующей нити ДНК, способствуя комплементарному присоединению нуклеотидов синтезируемой молекулы мРНК к

---

[1]Промотор и прилегающие к нему участки являются последовательностями нуклеотидов ДНК, которые выполняют очень важную функцию — они должны распознаваться белками, имеющими отношение к транскрипции РНК и контролю за этим процессом; промотор генов у эукариот обычно включает ТАТА-бокс, ГЦ или ГГГЦГГГ консенсусную (т.е. эволюционно консервативную) последовательность и ЦЦААТ или ЦАТ-бокс — короткие последовательности нуклеотидов, которые распознаются РНК-полимеразой.

[2]У эукариот три РНК-полимеразы, которые обеспечивают транскрипцию трех разных классов генов: РНК-полимераза I ответственна за транскрипцию рибосомальных генов, РНК-полимераза II — за транскрипцию генов белков и некоторых типов РНК, а РНК-полимераза III — за транскрипцию генов для остальных типов РНК.

[3]К транскрипционным факторам относят энхансеры, которые значительно ускоряют процесс транскрипции. Для того чтобы энхансеры могли осуществить свою функцию, они должны связаться со специфическими транскрипционными факторами, которые называют *активаторами*. Активаторы в свою очередь связываются с коактиваторами, также специфическими, т.е. разными для разных генов. Наконец, образовавшийся комплекс связывается с неспецифическими транскрипционными факторами и с самим геном. Параллельно энхансерам, усиливающим транскрипцию, в геноме существуют последовательности ДНК, ослабляющие ее (сайленсеры). Эти последовательности также связываются с комплексом специфических и неспецифических транскрипционных факторов и геном, снижая транскрипционные возможности последних.

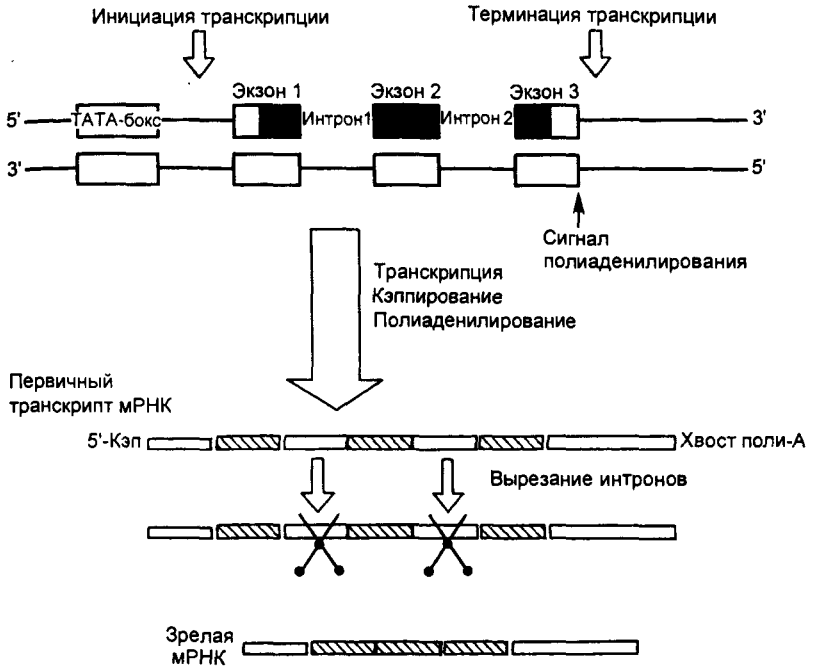


Рис. 3.7. Транскрипция, посттранскрипционный процессинг (сплайсинг, кэппирование, полиаденилирование) и образование зрелой мРНК.

цепи ДНК в направлении от 5'- к 3'-концу (рис. 3.7). Стартовой точкой транскрипции служит основание ДНК, соответствующее основанию РНК, которое первым включается в транскрипт. Транскрипция мРНК продолжается до тех пор, пока РНК-полимеразе II не встретится сигнал терминации транскрипции. Первичный транскрипт мРНК расщепляется специфической эндонуклеазой сразу за последовательностью нуклеотидов ААААУАА и к 3'-концу мРНК пришивается с помощью поли-А-полимеразы хвост из 100—200 остатков аденина, которые, по-видимому, защищают мРНК от деградации во время ее передвижения из ядра в цитоплазму. Кроме того, вскоре после начала синтеза мРНК ее 5'-конец «кэпируется», т.е. к нему присоединяется модифицированный нуклеотид — 5-метилцитозин. Кэппирование происходит в месте начала транскрипции. Обычно транскрипция продолжается, и мРНК удлиняется еще на несколько тысяч пар нуклеотидов, комплементарных ДНК, после чего молекула мРНК отъединяется от матрицы ДНК и РНК-полимеразы. Прежде чем такая мРНК попадет в цитоплазму, она должна созреть (см. рис. 3.7). Созревание, или процессинг, заключается в том,

что из первичного транскрипта мРНК вырезаются (сплайсируются) специальными ферментами участки гена, транскрибированные в мРНК, которые содержат обычно (но не всегда) некодирующие последовательности[1]. Эти некодирующие участки имеются практически во всех генах высших организмов и называются *интронами*. От молекулы мРНК отрезаются также последовательности нуклеотидов за поли-А-хвостом. Кодирующие участки гена называют *экзонами*. Экзоны гена, представленные в мРНК, соединяются с помощью специальных ферментов вместе, образуя функционально зрелую мРНК. Именно последовательность кодонов мРНК кодирует последовательность аминокислот в белке, который будет создаваться на ее основе. Зрелая мРНК перемещается в цитоплазму.

3.1.5. Биосинтез полипептидной цепи

В полипептидной цепи происходят расшифровка информации, закодированной с помощью генетического кода, и построение на матрице мРНК полипептидной цепи определенного белка. В этом процессе участвуют еще два вида РНК — рибосомальная (рРНК) и транспортная (тРНК). Для обоих видов РНК в геноме имеются многочисленные гены, на матрице которых эти РНК синтезируются. Принципиально транскрипция для рРНК и тРНК ничем не отличается от только что описанной транскрипции мРНК. В то же время рРНК и тРНК являются конечными продуктами. Таким образом, в геноме, кроме генов, контролирующих синтез всех белков организма, существуют гены, кодирующие тРНК, рРНК и ряд других типов РНК; тРНК обеспечивает связь между кодонами мРНК и аминокислотами будущей полипептидной цепи. Для каждой из 20 аминокислот существует не менее одной тРНК. Различные тРНК отличаются по нуклеотидной последовательности и по содержанию некоторых редких нуклеотидов, которые возникают с помощью особой посттранскрипционной модификации молекулы тРНК. Все виды тРНК содержат около 80 нуклеотидов и на двухмерном изображении имеют форму клеверного листа. К 3'-концу тРНК ковалентно присоединяется ее аминокислота. Внутренняя петля (рис. 3.8) содержит 7 неспаренных оснований и

[1]Структуры, которые осуществляют реакции сплайсинга для получения зрелой мРНК, называют *сплайсеосомами*. Эти структуры представлены двумя типами молекул — малыми ядерными РНК и малыми ядерными рибонуклеопротеинами (мяРНП), которые образуются из малых ядерных РНК и белков. Известно 5 типов мяРНП, которые необходимы для нормального осуществления реакций сплайсинга.

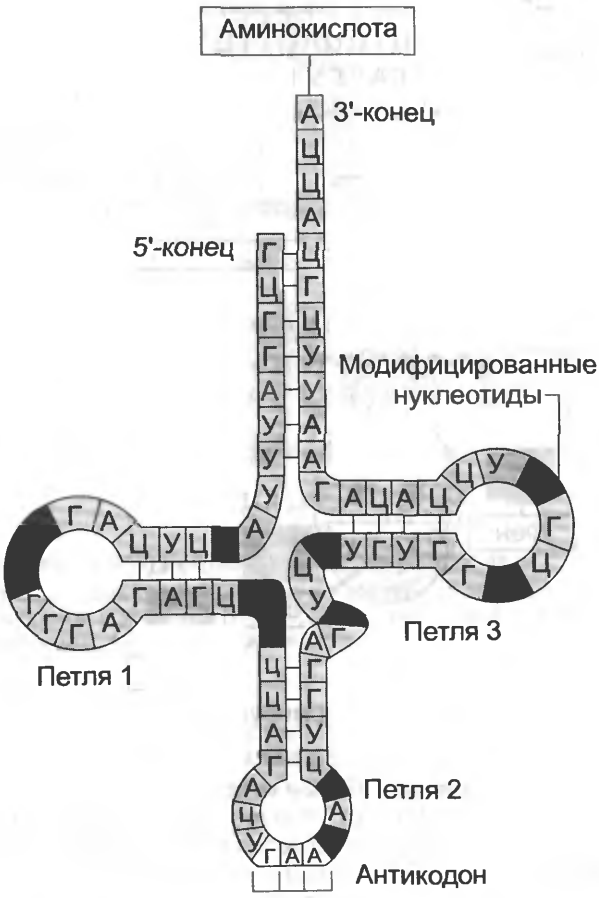


Рис. 3.8. Молекула транспортной РНК.

Вторичная структура тРНК имеет вид клеверного листа. Внутренняя петля (петля 2) содержит 7 неспаренных оснований и антикодон. Аминокислота присоединяется к 3'-концу тРНК.

антикодон — тройку нуклеотидов, комплементарных кодону мРНК. Комплементарность антикодона тРНК кодону мРНК *является тем специфическим механизмом*, который обеспечивает строгую реализацию последовательности кодонов мРНК и соответственно гена, в последовательность аминокислот кодируемой им полипептидной цепи. Связывание аминокислоты с соответствующей тРНК обеспечивается особым ферментом, который называют *аминоацил-тРНК-синтетазой*. Для каждой аминокислоты имеется особая форма этого фермента. Фермент узнает свою аминокислоту и свою

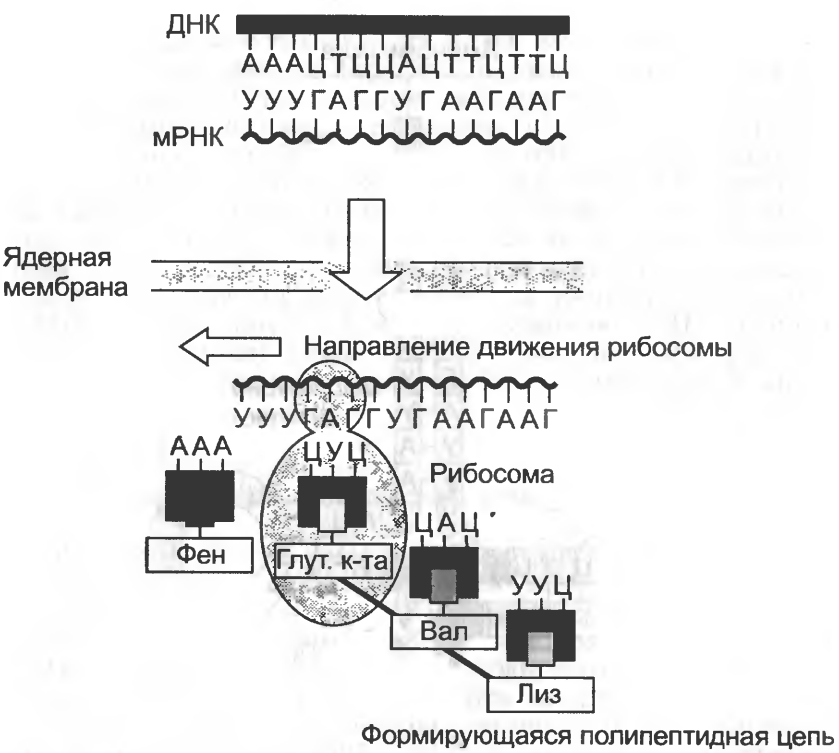


Рис. 3.9. Синтез полипептиднои цепи на рибосоме.
Показаны также транскрипция мРНК и ее перенос через ядерную мембрану в цитоплазму клетки.

тРНК и ковалентно связывает их между собой. В результате образуется комплекс, который называют *аминоацил-тРНК.* Аминоацил-тРНК-синтетаза обеспечивает также контроль за правильностью соединения тРНК со своей аминокислотой и способна исправить ошибку в случае ее возникновения.

Образование полипептидной цепи из последовательно доставляемых к мРНК тРНК с соответствующими аминокислотами происходит на *рибосомах* (рис. 3.9). Рибосомы представляют собой нуклеопротеидные структуры, в которые входят три вида рРНК и более 50 специфических рибосомных белков. Рибосомы состоят из малой и большой субъединиц. Инициация синтеза полипептидной цепи начинается с присоединения малой субъединицы рибосомы к центру связывания на мРНК и всегда происходит при участии метиониновой тРНК особого типа, которая связывается с метиониновым кодоном АУГ и прикрепляется к так называемому Р-участку большой субъединицы рибосомы. Следующий кодон

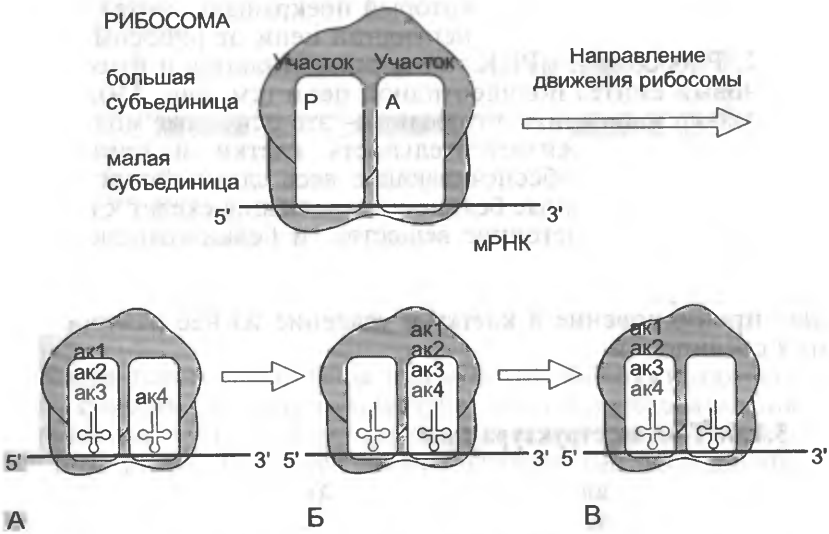


Рис. 3.10. Синтез полипептидной цепи на рибосоме.

Детализованная схема присоединения к растущей полипептидной цепи новой аминокислоты и участие в этом процессе участков *А* и *Р* большой субъединицы рибосомы. Объяснение в тексте.

мРНК, расположенный вслед за АУГ-инициирующим кодоном, попадает в А-участок большой субъединицы рибосомы, где он «подставляется» для взаимодействия с аминоацил-тРНК, имеющей соответствующий антикодон. После того как подходящая тРНК связалась с кодоном мРНК, находящимся в А-участке, происходит образование пептидной связи с помощью пептидилтрансферазы, входящей в состав большой субъединицы рибосомы, и аминоацил-тРНК превращается в пептидил-тРНК. Это заставляет рибосому продвинуться на один кодон, переместить образованную пептидил-тРНК в Р-участок и освободить А-участок, который занимает следующий по порядку кодон мРНК, готовый к соединению с аминоацил-тРНК, имеющей подходящий антикодон (рис. 3.10). Происходит рост полипептидной цепи за счет многократного повторения описанного процесса. Рибосома движется вдоль мРНК, высвобождая ее инициирующий участок. На инициирующем участке происходит сборка следующего активного рибосомного комплекса и начинается синтез новой полипептидной цепи. Таким образом к одной молекуле мРНК может присоединиться несколько активных рибосом с образованием полисомы. Синтез полипептида продолжается до тех пор, пока в А-участке не окажется один из трех стоп-кодонов. Стоп-кодон распознается специализирован-

ным белком терминации, который прекращает синтез и способствует отделению полипептидной цепи от рибосомы и от мРНК. Рибосома и мРНК также разъединяются и готовы начать новый синтез полипептидной цепи (см. рис. 3.9). Остается только напомнить, что белки — это основные молекулы, обеспечивающие жизнедеятельность клетки и организма. Они и ферменты, обеспечивающие весь сложнейший обмен веществ, и структурные белки, составляющие скелет клетки и образующие межклеточное вещество, и белки-транспортеры многих веществ в организме, как, например, гемоглобин, транспортирующий кислород и белки-каналы, обеспечивающие проникновение в клетку и удаление из нее разнообразных соединений.

3.1.6. Тонкая структура гена

Мы уже описали функцию по крайней мере большей части генов, которую можно определить как *матричную*, поскольку последовательность нуклеотидов гена служит матрицей для копирования разных видов РНК: мРНК, тРНК, рРНК и других видов РНК. В свою очередь мРНК служит матрицей для построения полипептидной цепи, колинеарно связывая последовательность кодонов гена с последовательностью аминокислот полипептидной цепи. Мы также привели некоторые детали структуры гена, в том числе наличие у каждого гена промотора, содержащего сайт инициации транскрипции и непосредственно предшествующий этому сайту, так называемый ТАТА-бокс, который содержит остатки тимина и аденина. Гены человека, как и других высших организмов, включают экзоны и интроны. В то время как экзоны содержат кодирующие последовательности гена, функция интронов остается неизвестной, а интроны, как правило, составляют основную часть гена. Интроны были впервые выявлены в 1988 г. в гене β-глобина мыши. На границе экзонов и интронов располагается *консенсусная*, т.е. эволюционно консервативная последовательность, которая распознается ферментами сплайсинга, т.е. ферментами для вырезания интронов из первичного транскрипта мРНК. На 3'-конце гена уже в некодирующей части расположен сайт, обеспечивающий добавление 100—200 остатков аденина к мРНК для обеспечения ее стабильности (рис. 3.11). Для гена характерна так называемая *открытая рамка считывания*, т.е. наличие последовательности триплетов, кодирующих аминокислоты, не перебиваемые стоп-кодонами или бессмысленными триплетами.

Иногда гены образуют группы, которые получили название *мультигенных семейств*. Мультигенные семейства делятся на два основных типа. Первый тип — это классические се-

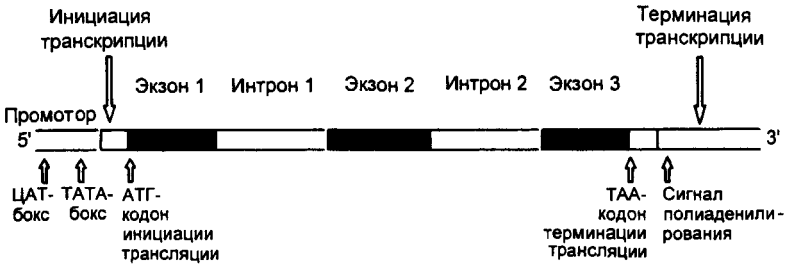


Рис. 3.11. Организация гена у эукариот.

мейства генов, когда гены в семействе обнаруживают высокую степень сходства в структуре, т.е. в последовательности нуклеотидов. Примером такого рода семейств являются различные рРНК, которые собраны в тандемные последовательности в ядрышковых организаторах акроцентрических хромосом, семейства генов тРНК, разбросанных по геному, пучки генов α- и β-глобинов, кератинов и кристаллинов хрусталика. При втором типе, так называемом суперсемействе генов, гены обнаруживают не очень высокую гомологию в последовательностях нуклеотидов, но связаны между собой функционально. Наиболее яркими примерами этого типа мультигенных семейств являются гены комплекса гистосовместимости (HLA) и гены иммуноглобулинов.

Необходимо также упомянуть о *псевдогенах.* Псевдогены по своей нуклеотидной последовательности очень похожи на структурные гены, но, как правило, не функциональны из-за разнообразных мутаций, накопленных такими генами.

3.2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

Мы рассмотрели, что собой представляет ген, кодирующий полипептидную цепь и как осуществляется контроль за синтезом такой цепи. Надо, однако, заметить, что последовательность ДНК таких генов составляет менее 2 % всего генома (весь геном представлен более чем 3 млрд п.н.)[1]. Остальная часть генома представлена последовательностями ДНК, не кодирующими белки. Около 73 % составляют так называемые *однокопийные ДНК* (гены, кодирующие белки, также являются однокопийными, но они в данном случае не включены в 73 %). Как следует из их названия, однокопийные ДНК

[1]П.н. — пары нуклеотидов, т.п.н. — тысячи пар нуклеотидов.

представлены в геноме однажды или в крайнем случае всего несколько раз. Однокопийные ДНК состоят в основном из ДНК-последовательностей интронов и последовательностей, расположенных между генами. Оставшиеся 25 % генома — это повторяющиеся последовательности, которые встречаются в геноме сотни или тысячи раз. Они делятся на *диспергированные последовательности ДНК* и *сателлитные ДНК*.

Диспергированные последовательности ДНК (15 % всей ДНК) представлены SINE (короткие вставочные элементы) и LINE (длинные вставочные элементы) и некоторыми другими последовательностями. Отдельные SINE-последовательности имеют протяженность от 90 до 500 п.н., а отдельные LINE-последовательности могут включать до 7000 т.п.н. Один из типов SINE-последовательностей называется Alu-последовательностями из-за того, что они разрезаются Alu-рестриктазой. Всего в геноме содержится от 300 000 до 500 000 Alu-последовательностей. Особенностью этих последовательностей является то, что они могут копировать сами себя и копии могут вставляться в разные части геномной ДНК, в том числе в гены, нарушая их функцию. Следовательно, Alu-последовательности могут быть одним из типов мутаций. Сателлитные повторы собраны в пучки в разных районах разных хромосом и состоят из одной и той же последовательности, повторяющейся много раз. Сателлитные повторы ДНК не имеют никакого отношения к спутникам хромосом, о которых пойдет речь в главе, посвященной хромосомам человека. Сателлитная ДНК составляет примерно 10 % последовательности генома и подразделяется на α-сателлитную ДНК, мини- и микросателлиты. α-Сателлитная ДНК обычно обнаруживается рядом с центромерами всех хромосом. Ее базовая последовательность состоит из 171 нуклеотида и она может тандемно, т.е. стык в стык, повторяться тысячи раз. Мини-сателлиты также представляют собой тандемно соединенные повторы. Базовая последовательность может состоять из 20—70 п.н., повторяться такая последовательность может десятки раз. Микросателлиты — еще один тип тандемно соединенных повторов. Их базовая последовательность короткая, всего 2—4 п.н., а общая длина не превышает нескольких сотен пар нуклеотидов. Как микро-, так и мини-сателлиты широко и успешно использовали для генетического картирования и всего генома человека и отдельных генов, так как они обнаруживают широкую вариабельность по числу повторов и вследствие этого могут рассматриваться как полиморфные локусы[1].

---

[1]Полиморфными называются такие локусы, в которых обнаруживаются два и больше аллелей, и частота редкого аллеля превышает 1 %. Подробнее о полиморфизме см. главу 9.

Ген — это отрезок молекулы ДНК. Только эта макромолекула из огромного спектра макромолекул, существующих в каждой клетке каждого живого организма, способна самовоспроизводиться, а значит, передавать в поколениях клеток или организмов содержащуюся в ней информацию. Способность ДНК к самовоспроизведению обусловлена особенностями ее химической структуры.

В 1953 г. Дж.Уотсон и Ф.Крик опубликовали историческую статью о физической структуре ДНК. Согласно модели Уотсона и Крика, молекула ДНК представляет собой двойную спираль. Цепи этой спирали образуют дезоксирибоза и фосфатные группы. Через определенные промежутки к каждой цепи крепится азотистое основание, обращенное внутрь спирали. Каждое азотистое основание может соединиться только с другим строго определенным и комплементарным ему основанием, а именно: аденин с тимином, а гуанин с цитозином. Именно это свойство нуклеотидов комплементарно спариваться обеспечивает основу для точного воспроизведения последовательности нуклеотидов каждой цепи ДНК, или конвариантной редупликации.

Сохранение всей имеющейся в исходной молекуле ДНК информации в виде определенной последовательности нуклеотидов обеспечивается за счет особого процесса, предшествующего делению любой клетки организма, который называется репликацией ДНК. Это достаточно сложный процесс, в котором участвуют разнообразные ферменты, прежде всего ДНК-полимераза и другие белки.

Последовательность нуклеотидов ДНК является кодом для построения всех белков организма и некоторых типов РНК. Генетический код является триплетным (каждая аминокислота кодируется тройкой нуклеотидов), неперекрывающимся и вырожденным (одна аминокислота может кодироваться несколькими разными триплетами нуклеотидов). Наиболее важны первые два нуклеотида каждого кодона.

Для того чтобы информация о структуре белка, записанная на языке кодонов ДНК, попала в цитоплазму клетки, он сначала переписывается (транскрибируется) на молекулу мРНК. Транскрипция обеспечивается большим количеством ферментов и белков, особая роль принадлежит РНК-полимеразе. После окончания транскрипции мРНК происходит ее созревание, или процессинг, который заключается в том, что из первичного транскрипта мРНК вырезаются специальными ферментами интроны, а экзоны, представленные в мРНК, соединяются с помощью специальных ферментов вместе, образуя функционально зрелую мРНК.

В цитоплазме клеток происходят расшифровка информации, закодированной с помощью генетического кода, и построение на матрице мРНК полипептидной цепи определенного белка. В этом процессе участвуют еще два вида РНК — рибосомная (р) и транспортная (т). тРНК служат для переноса аминокислот. Комплементарность антикодона тРНК кодону мРНК является тем специфическим механизмом, который обеспечивает строгую трансляцию последовательности кодонов мРНК и соответственно гена в последовательность аминокислот кодируемой им полипептидной цепи. Образование полипептидной цепи из последовательно доставляемых к мРНК тРНК с соответствующими аминокислотами происходит на рибосомах.

Структура гена у высших организмов достаточно сложная. В нее входят промотор, содержащий сайт инициации транскрипции, экзоны и интроны. Экзоны содержат кодирующие последовательности гена, функция интронов остается неизвестной. На границе экзонов и интронов располагается консенсусная последовательность, которая распознается ферментами сплайсинга, т.е. ферментами для вырезания интронов из первичного транскрипта мРНК. На 3'-конце гена уже в некодирующей части расположен сайт, обеспечивающий добавление 100—200 остатков аденина к мРНК для обеспечения ее стабильности. Для гена характерна так называемая открытая рамка считывания, т.е. наличие достаточно длинной последовательности триплетов, кодирующих аминокислоты, не перебиваемые стоп-кодонами или бессмысленными триплетами.

Последовательность генов, кодирующих белки, составляет менее 2 % всего генома (весь геном представлен более чем 3 млрд п.н.). Остальная часть генома представлена последовательностями ДНК, не кодирующими белки. Около 75 % составляют так называемые однокопийные ДНК. Оставшиеся 25 % генома — это повторяющиеся последовательности, которые встречаются в геноме сотни или тысячи раз. Они делятся на диспергированные последовательности ДНК и сателлитные ДНК.

Глава 4 МУТАЦИИ В ГЕНАХ КАК ПРИЧИНА МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Если из предыдущего текста стало ясно, что делают гены, то должно быть также ясно, что изменение структуры гена, т.е. последовательности нуклеотидов, может приводить к изменениям кодируемого этим геном белка. Изменения в структуре гена называют *мутациями*. Эти изменения в структуре гена могут возникать по разным причинам, начиная от случайных ошибок при удвоении ДНК и кончая действием на ген ионизирующей радиации или особых химических веществ, которые называют *мутагенами*. Первый тип изменений приводит к так называемым *спонтанным мутациям*, а второй — к *индуцированным мутациям*. Мутации в генах могут возникать в половых клетках, и тогда они будут передаваться в следующее поколение и некоторые из них приведут к развитию наследственного заболевания. Мутации в генах возникают также в соматических клетках. В этом случае они будут наследоваться только в определенном клоне клеток, который произошел от мутантной клетки. Известно, что мутации генов соматических клеток в некоторых случаях могут стать причиной возникновения рака. Подробнее проблема мутагенеза будет рассмотрена в главе, посвященной популяционной генетике.

4.1. ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ

Одним из наиболее частых типов мутаций является *замещение одной пары азотистых оснований*. Такое замещение может не иметь никаких последствий для структуры полипептидной цепи, кодируемой геном, вследствие вырожденности генетического кода. Замещение третьего азотистого основания в триплете почти никогда не будет иметь каких-либо последствий. Подобные мутации называют *молчащими заменами*. В то же время однонуклеотидные замены способны вызвать замещение одной аминокислоты на другую вследствие изменения генетического кода мутировавшего триплета. Такие мутации называют *миссенс-мутациями*.

В результате миссенс-мутации, при которой происходит замена Г—Ц на А—Т в молекуле ДНК, в полипептидной цепи серин меняется на аспарагин.

Нормальная ДНК	ГГТ ГЦЦ АГЦ ГТЦ ТАТ ЦЦА ЦГГ ТЦГ ЦАГ АТА
	↓
Нормальная мРНК	ГГУ ГЦЦ АГЦ ГУЦ УАУ
Полипептид	Гли Ала Сер Вал Тир

Миссенс-мутация	Г А на Ц Т ↓
Мутантная ДНК	ГГТ ТЦЦ А*А*Ц ГТЦ ТАТ ЦЦА ЦГГ Т*Т* ЦАГ АТА ↓
Мутантная мРНК	ГГУ ГЦЦ А*А*Ц ГУЦ УАУ
Полипептид	Гли Ала *Асн* Вал Тир

Однонуклеотидная замена основания в триплете может превратить его в *стоп-кодон*. Так как эти кодоны мРНК останавливают трансляцию полипептидной цепи, то синтезированная полипептидная цепь оказывается укороченной по сравнению с нормальной цепью. Мутации, вызывающие образование стоп-кодона, называют *нонсенс-мутациями.*

В результате нонсенс-мутации, при которой происходит замена А—Т на Г—Ц в молекуле ДНК, в полипептидной цепи синтез прекращается на стоп-кодоне.

Нормальная ДНК	ГГТ ГЦЦ АГЦ ГТЦ ТАТ ЦЦА ЦГГ ТЦГ ЦАГ АТА ↓
Нормальная мРНК	ГГУ ГЦЦ АГЦ ГУЦ УАУ
Полипептид	Гли Ала Сер Вал Тир
Нонсенс-мутация	Т Г на А Ц ↓
Мутантная ДНК	ГГТ ГЦЦ АГЦ ГТЦ ТА*Г* ЦЦА ЦГГ ТЦГ ЦАГ АТ*Ц* ↓
Мутантная мРНК	ГГУ ГЦЦ АГЦ ГУЦ УА*Г*
Полипептид	Гли Ала Сер Вал *Стоп-кодон*

Однонуклеотидная замена в нормально расположенном стоп-кодоне, напротив, может сделать его осмысленным, и тогда мутантная мРНК, а затем и мутантный полипептид оказываются длиннее нормальных.

Если однонуклеотидные замены, делеции или инсерции (см. ниже) нуклеотидов происходят в промоторной области гена, то такие мутации способны нарушать взаимодействие РНК-полимеразы и других белков, участвующих в инициации транскрипции, что приведет к уменьшению или даже прекращению синтеза мРНК на матрице ДНК.

Следующий класс молекулярных мутаций — это *делеции* (утраты) или *инсерции* (вставки) нуклеотидов. В том случае, когда делетируется или вставляется тройка нуклеотидов, то если этот триплет является кодирующим, в составе полипептида либо исчезает определенная аминокислота, либо появляется новая аминокислота. Однако, если в результате делеции или инсерции вставляется или удаляется число нуклеотидов, не кратное трем, то меняется или утрачивается смысл для всех остальных, следующих за вставкой или делецией кодонов молекулы мРНК. Такие мутации называются *мутациями сдвига рамки считывания*. Нередко они приводят к образованию стоп-кодона в следующей за инсерцией или делецией последовательности нуклеотидов мРНК.

На схеме показано, что мутация сдвига рамки считывания возникла в результате инсерции пары оснований. Это привело к изменению кодонов после инсерции и аминокислотной последовательности полипептидной цепи.

Нормальная ДНК	ГГТ ГЦЦ АГЦ ГТЦ ТАТ ЦЦА ЦГГ ТЦГ ЦАГ АТА
	↓
Нормальная мРНК	ГГУ ГЦЦ АГЦ ГУЦ УАУ
Полипептид	Гли Ала Сер Вал Тир
Мутация сдвига рамки считывания	А Инсерция Т
	↓
Мутантная ДНК	ГГТ ГЦЦ *А*АГЦ ГТЦ ТАТ ЦЦА ЦГГ *Т*ТЦГ ЦАГ АТА
	↓
Мутантная мРНК	ГГУ ГЦЦ АА ГЦ ГУЦ УАУ
Полипептид	Гли Ала *Лиз Арг Лей*

Одним из механизмов возникновения мутаций является *неравный кроссинговер*[1]. По-видимому, именно таким образом возникает, например, большая часть делеций/дупликаций в области локализации гена *PMP22* на хромосоме, кодирующего периферический белок миелина 22. Участок хромосомы *17*, в котором расположен ген *PMP22* протяженностью примерно в 1,5 млн п.н., фланкируется двумя высокогомологичными повторами, каждый длиной около 30 тыс. п.н.

[1]Кроссинговером называется обмен генетическим материалом между гомологичными хромосомами в мейозе I. Подробно о кроссинговере будет сказано в главе 7.

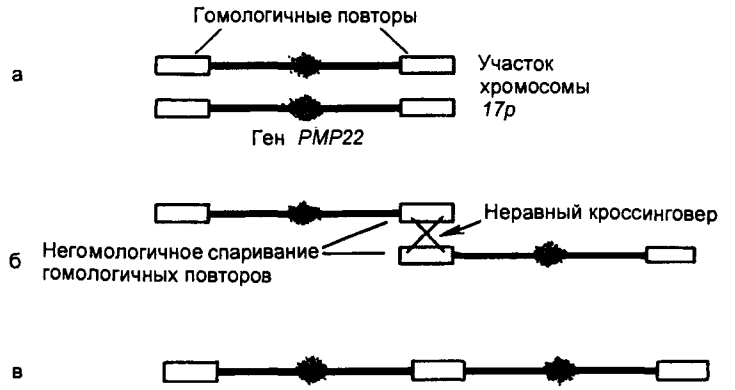


Рис. 4.1. Механизм возникновения дупликации или делеции гена *PMP22.*

а — нормальное спаривание гомологичных участков хромосомы *17p*, в которых расположен ген *PMP22.* По краям участка расположены гомологичные повторы длиной около 30 тыс. п.н.; б — негомологичное спаривание участков хромосомы *17p* за счет гомологичных повторов и неравный кроссинговер в спаренных гомологичных участках; в — в результате неравного кроссинговера происходят удвоение гена *PMP22* в одном из гомологов и его делеция во втором гомологе (на рис. 4.1 делеция не показана).

В результате неправильного спаривания гомологичных хромосом по этим фланкирующим повторам и последующего неравного кроссинговера происходит либо удвоение, либо исчезновение участка хромосомы, содержащего ген *PMP22*, что является причиной развития болезни Шарко—Мари—Туса[1] или наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления[2] соответственно (рис. 4.1).

Неравный кроссинговер, или генная конверсия, может быть причиной мутаций в тех генах, для которых известны высокогомологичные копии в геноме, называющиеся *псевдогенами.* Генная конверсия — это прямой перенос фрагмента одного аллеля в другой аллель или фрагмента псевдогена в ген. Так как в псевдогене имеется множество мутаций, то такой перенос нарушает структуру нормального гена и может

[1]Болезнь Шарко—Мари—Туса типа 1А — аутосомно-доминантное заболевание, клиническими проявлениями которого являются слабость и атрофия перонеальных, а также других мышц дистальных отделов конечностей, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, нарушения чувствительности, типично снижение скорости проведения импульса по тибиальному нерву.

[2]При наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления нерва у больных наблюдается склонность к парезам с утратой чувствительности. Парезы могут восстанавливаться самопроизвольно, но часто наблюдаются рецидивы заболевания.

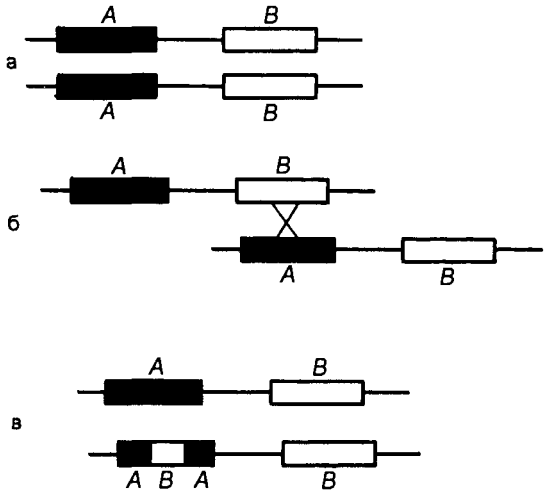


Рис. 4.2. Механизм генной конверсии.

Ген *A* и псевдоген *B* обладают высокой гомологией, однако в псевдогене *B* накоплено значительное количество мутаций. а — спаривание гомологичных хромосом в мейозе; б — нарушение спаривания гомологичных хромосом: из-за высокой гомологии ген *A* «незаконно» выстраивается против псевдогена *B*; в — в результате генной конверсии происходит внедрение части псевдогена *B* в ген *A*.

рассматриваться как мутация. Для осуществления генной конверсии между псевдогеном и геном необходимы их спаривание и последующий атипичный кроссинговер, при котором происходят разрывы в нитях ДНК (рис. 4.2). Наиболее известным примером такого рода мутаций служат мутации в гене 21-гидроксилазы (*CYP21B*). Эти мутации обусловливают возникновение адреногенитального синдрома, или врожденной гиперплазии коры надпочечников[1]. Для гена 21-гидроксилазы известен псевдоген. Оба гена располагаются рядом друг с другом. Большинство мутаций при адреногенитальном синдроме — это последовательности псевдогена в гене 21-гидроксилазы (см. рис. 4.2).

Как выяснилось, достаточно распространенным является еще один класс молекулярных мутаций — *мутации сайта сплайсинга*, которые нарушают вырезание интронов из пер-

[1]У новорожденных девочек с адреногенитальным синдромом (АГС) наблюдают маскулинизацию наружных гениталий. Постнатально нелеченые мальчики и девочки быстро растут, у них увеличиваются пенис или клитор, наступает преждевременное половое созревание. Примерно в 50 % случаев АГС проявляется как сольтеряющая форма, которая может представлять опасность для жизни ребенка.

вичного транскрипта мРНК во время ее созревания. Эти мутации наблюдаются на границах интронов и экзонов. Они возникают либо в ГТ-последовательности, характерной для донорского 5'-сайта, либо в АГ-последовательности, характерной для акцепторного 3'-сайта сплайсинга, либо в консенсусных последовательностях, которые прилежат к донорскому или акцепторному сайтам. Данные мутации, изменяя сайт сплайсинга, нарушают вырезание интронов из первичного транскрипта мРНК, так что вырезается либо часть следующего экзона вплоть до той последовательности в экзоне, которая похожа на обычный сайт сплайсинга (криптический сайт сплайсинга), либо весь следующий экзон. В то же время в зрелую мРНК может включаться часть или даже весь интрон. В табл. 4.1 в качестве примера приведены некоторые мутации в гене трансмембранного регулятора проводимости кистозного фиброза (CFTR). К настоящему времени в этом гене, мутации которого вызывают муковисцидоз, известно более 1000 разнообразных мутационных изменений, встречающихся как в 26 экзонах гена, так и сайтах сплайсинга и интронах (http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/).

Таблица 4.1. **Некоторые мутации в гене регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза**

Название	Нуклеотидные изменения	Экзон	Последствия
-741Т->Г	Т на Г в -741	Фланкирующая 5'-область	Мутация в промоторе?
-471delАГГ	Делеция АГГ с -471	То же	То же
S4X	Ц на А в 143	1	Сер на стоп в 4-м кодоне
S10R	Ц на А в 160	1	Сер на Арг в 10-м кодоне
S13F	Ц на Т в 170	1	Сер на Фен в 13-м кодоне
K14X	А на Т в 172	1	Лиз на стоп в 14-м кодоне
174delA	Делеция А между 172 и 174	1	Сдвиг рамки считывания
185+1Г→Т	Г на Т в 185+1	1 интрон	Дефект сплайсинга мРНК
W19C	Г на Т в 189	2	Три на Сер в 19-м кодоне
211delG	Делеция Г в 211	2	Сдвиг рамки считывания
G27X	Г на Т в 211	2	Гли на стоп в 27-м кодоне
G27E	Г на А в 212	2	Гли на Глу в 27-м кодоне
Q30X	Ц на Т в 220	2	Глн на стоп в 30-м кодоне
R31C	Ц на Т в 223	2	Арг на Цис в 31-м кодоне

Продолжение табл. 4.1

Название	Нуклеотидные изменения	Экзон	Последствия
232del18	Делеция 18 п.н., начиная с 232	2	Делеция 6 аминокислот, начиная с Лей-34 до Глн-39
237insA	Инсерция 2А после 237	2	Сдвиг рамки считывания
241delAT	Делеция 2АТ, начиная с 241	2	То же
Q39X	Ц на Т в 247	2	Глн на стоп в 39-м кодоне
S42F	Ц на Т в 257	2	Сер на Фен в 42-м кодоне
D44G	А на Г в 263	2	Асп на Гли в 44-м кодоне

Недавно открыт новый и совершенно неожиданный тип мутаций, который проявляется увеличением числа повторов (чаще всего тринуклеотидных), но описаны также случаи увеличения числа повторов, состоящих из 5 и даже 12 нуклеотидов, расположенных как в экзонах генов, так и интронах или даже нетранслируемых областях генов. Эти мутации называются *динамическими*, или *нестабильными*. Большинство заболеваний, обусловленных мутациями, связанными с расширением зоны повторов — наследственные неврологические заболевания. Это хорея Гентингтона, спинальная и бульбарная мышечная атрофия, типа 4 (1, 2, 3 и 6) спиноцеребеллярные атаксии, миотоническая дистрофия, атаксия Фридрейха, синдром ломкой хромосомы *X* и еще некоторые заболевания. Механизм расширения зоны повторов до конца не выяснен. В популяции у здоровых индивидуумов обычно наблюдают некоторую изменчивость по числу нуклеотидных повторов, обнаруженных в различных генах. Число нуклеотидных повторов наследуется как в поколениях, так и во время деления соматических клеток. Однако после того, как число повторов, разное для разных генов, превысит определенный критический порог, который также различен для разных генов, они обычно становятся нестабильными и могут увеличиваться в размерах либо во время мейоза, либо в первых делениях дробления оплодотворенной яйцеклетки. По крайней мере для некоторых нуклеотидных повторов после того, как их число превысит критический порог, характерно постоянное расширение зоны повторов в последующих поколениях, что коррелирует с увеличением тяжести заболевания (так называемый феномен антиципации).

4.2. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МУТАЦИЙ

Фенотипический эффект мутаций может выражаться либо в утрате функции, либо в приобретении новой функции.

Большинство аутосомно-рецессивных заболеваний является следствием утраты функции соответствующим мутантным геном. Это проявляется резким снижением активности ферментов (чаще всего), что может быть обусловлено уменьшением либо их синтеза, либо их стабильности. В том случае, когда функция соответствующего белка полностью отсутствует, мутацию гена с таким эффектом называют *нулевым аллелем*. Одна и та же мутация у разных индивидуумов может проявляться различно вне зависимости от того, на каком уровне оценивают ее эффекты: молекулярном, биохимическом, или фенотипическом. Причины этих различий могут заключаться как во влиянии на проявление мутации других генов, так и внешнесредовых причин, если их понимать достаточно широко.

Среди мутаций с утратой функции принято выделять *доминантно негативные мутации*. К ним относят такие мутации, которые не только приводят к снижению или утрате функции собственного продукта, но и нарушают функцию соответствующего нормального аллеля. Наиболее часто проявления доминантно негативных мутаций обнаруживают в белках, состоящих из двух и более полипептидных цепей, таких, например, как коллагены.

Мутации, обусловливающие приобретение белком новых функций или проявляющиеся избыточной экспрессией, обычно бывают *доминантными*. Примером такого рода мутаций является мутация в гене *PMP22*, обусловливающая болезнь Шарко—Мари—Туса типа 1А, которая уже рассматривалась в этой главе. Поскольку мутация в этом случае заключается в дупликации гена *PMP22*, то у индивидуума, носителя этой мутации, на диплоидный набор приходится 3 копии гена *PMP22*, что проявляется избыточной продукцией белка периферического миелина 22 (*эффект дозы гена*).

В связи с тем что геном человека, т.е. вся ядерная ДНК, включая все гены, содержит более 3 млрд п.н., то естественно было ожидать, что при репликации ДНК, происходящей во время каждого клеточного деления, должно возникать довольно много молекулярных мутаций. Однако этого на самом деле нет, поскольку в клетках происходит репарация повреждений ДНК. Известно несколько десятков ферментов, участвующих в этом процессе. Они распознают измененное основание, удаляют его, разрезая нить ДНК, и замещают правильным основанием, используя для этого комплементарную неповрежденную нить ДНК. Распознавание ферментами репарации измененного основания в цепи ДНК происходит бла-

годаря тому, что нарушается правильное спаривание измененного нуклеотида с комплементарным основанием второй цепи ДНК. Существуют также механизмы репарации и других видов повреждений ДНК, в том числе образования тиминовых димеров. Считают, что в норме репарируется более 99 % всех вновь возникающих молекулярных мутаций. Если, однако, происходят мутации в генах, контролирующих синтез ферментов репарации, то частота спонтанных и индуцированных мутаций резко возрастает и это повышает риск развития различных онкологических заболеваний.

Изменение структуры гена, т.е. последовательности нуклеотидов, может приводить к изменениям кодируемого этим геном белка. Изменения в структуре гена называют мутациями. Мутации могут возникать по разным причинам, начиная от случайных ошибок при удвоении ДНК и кончая действием на ген ионизирующей радиации или особых химических веществ, которые называют мутагенами.

Мутации можно классифицировать в зависимости от характера изменения последовательности нуклеотидов: делеции, инсерции, замещения и др. или от характера изменений при биосинтезе белка: миссенс, нонсенс-мутации сдвига рамки считывания и др.

Различают также мутации стабильные и динамические.

Фенотипический эффект мутаций может выражаться либо в утрате функции, либо в приобретении новой функции.

Большинство вновь возникающих мутаций исправляется с помощью ферментов репарации ДНК.

Глава 5 МОНОГЕННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Перейдем от рассмотрения того, что такое ген и как он работает на молекулярном уровне, на уровне организма. В соматических клетках органов и тканей человека каждый ген представлен двумя копиями (каждая копия называется *аллелем*). Общее число генов составляет, по-видимому, около 30 000 (точное число генов в геноме человека пока неизвестно).

5.1. КОНЦЕПЦИЯ ФЕНОТИПА

На организменном уровне мутантные гены изменяют фенотип особи. Под *фенотипом* принято понимать сумму всех внешних характеристик человека, причем когда мы говорим о внешних характеристиках, то при этом имеем в виду не только действительно внешние признаки, такие как рост или цвет глаз, или число пальцев на руках и ногах и т.д., но и различные физиологические и биохимические и даже молекулярные характеристики, которые могут измениться в результате действия генов. *Фенотипические признаки*, с которыми имеет дело медицинская генетика, это наследственные болезни и симптомы наследственных болезней. Совершенно очевидно, что между симптомами наследственного заболевания, такими, скажем, как отсутствие ушной раковины или судороги, или умственная отсталость, или кисты в почках и т.д., и изменением одного белка в результате мутации в каком-то конкретном гене дистанция огромная. Мутантный белок, продукт мутантного гена, должен каким-то образом взаимодействовать с сотнями, если не с тысячами других белков, кодируемых другими генами, чтобы в конце концов изменился какой-то нормальный признак или появился патологический признак. Кроме того, продукты генов, участвующих в становлении любого фенотипического признака, могут взаимодействовать и модифицироваться факторами окружающей среды. Фенотип в отличие от генотипа может меняться в течение жизни, генотип при этом остается постоянным. Самое яркое тому свидетельство — наш собственный онтогенез. В течение жизни внешне мы меняемся, старея, а генотип — нет. За одним и тем же фенотипом могут стоять разные генотипы и, напротив, при одном и том же генотипе фенотипы могут различаться. Последнее утверждение подкрепляется изучением монозиготных близнецов. Их генотипы идентичны, а фенотипически они могут различаться по массе тела, росту, поведению и т.д. Вместе с тем, когда мы имеем дело с моногенными наследственными болезнями, то видим, что

обычно действие мутантного гена не «затушевывается» многочисленными взаимодействиями его продукта с продуктами других генов или с факторами окружающей среды.

5.2. ПРАВИЛА НАСЛЕДОВАНИЯ МЕНДЕЛЯ

Моногенные наследственные болезни еще называют *менделирующими*, потому что они наследуются согласно правилам, которые, как считается, установил Грегор Мендель еще в 1865 г.

В главе, посвященной истории медицинской генетики, мы указывали, что основная заслуга Менделя заключается в том, что он на основе количественной оценки результатов расщепления у потомства гибридов гороха по разным качественным признакам предположил наличие элементарных единиц наследственности, названных генами. Тем не менее в научной литературе к заслугам Г.Менделя относят также установление ряда правил наследования признаков, часть из которых на самом деле была обнаружена предшественниками Г.Менделя. Мы не будем излагать опыты Г.Менделя, которые привели к выводу правил наследования, но кратко напомним суть этих правил, так как к ним нам придется неоднократно возвращаться в тексте книги.

Первое правило — *правило доминирования*. Его суть сводится к тому, что из двух копий каждого гена, которые называют аллелями и содержатся в каждой клетке, одна может подавлять или, правильнее, маскировать проявление второй копии (аллеля). В тех случаях, когда аллели гена одинаковы, особь с таким генотипом называют *гомозиготной*, а когда они разные — *гетерозиготной*. Следовательно, доминантный аллель определяет характер признака, даже находясь в гетерозиготном состоянии, а рецессивный аллель определяет характер признака только тогда, когда он находится в гомозиготном состоянии. Соответственно все менделирующие наследственные болезни делятся на *доминантные* и *рецессивные*. Если у гетерозиготной особи проявляются оба аллеля, т.е. нет доминирования одного аллеля над другим, то такие аллели называют *кодоминантными*. Хорошо известным примером кодоминирования являются аллели А и В группы крови АВ0. У лиц с IV группой крови проявляются антигены как А, так и В.

Г.Мендель также предположил (теперь это хорошо доказано), что в половые клетки родителей случайно попадает один из аллелей каждого гена, поэтому 50 % гамет несет один аллель, а вторая половина — другой. Это утверждение называют вторым правилом Менделя, или *правилом расщепления*. Если оба родителя гетерозиготны по какому-то гену, то в потомстве таких родителей будет наблюдаться расщепление и $\frac{3}{4}$ потомков будут иметь доминантный признак и только $\frac{1}{4}$ —

рецессивный, что обусловлено случайным объединением гамет родителей, имеющих разные аллели гена (заметьте, что расщепление по генотипу будет иным, а именно 1:2:1). Соответственно, если только один родитель гетерозиготен, а второй гомозиготен по рецессивному гену, то расщепление по наличию доминантного и рецессивного признаков будет 1:1. Если один родитель гомозиготен, а второй гетерозиготен по доминантному гену, то фенотипически все потомство будет иметь только доминантный признак. Для понимания того, как действует правило расщепления, лучше всего воспользоваться решеткой Пеннета, которую этот английский генетик предложил для графического представления результатов различных скрещиваний (табл. 5.1—5.3).

Таблица 5.1. **Решетка Пеннета, иллюстрирующая результаты расщепления в потомстве от брака двух гетерозиготных родителей**

		Гаметы матери	
		A	*a*
Гаметы отца	*A*	*AA*	*aA*
	a	*Aa*	*aa*

Таблица 5.2. **Решетка Пеннета, иллюстрирующая результаты расщепления в потомстве от брака родителей, один из которых гетерозиготен, а второй гомозиготен по рецессивному гену**

		Гаметы матери	
		a	*a*
Гаметы отца	*A*	*aA*	*aA*
	a	*aa*	*aa*

Таблица 5.3. **Решетка Пеннета, иллюстрирующая результаты расщепления в потомстве от брака родителей, один из которых гетерозиготен, а второй гомозиготен по доминантному гену**

		Гаметы матери	
		A	*A*
Гаметы отца	*A*	*AA*	*AA*
	a	*Aa*	*Aa*

Г.Менделю было ясно, что наблюдаемые расщепления в потомстве от скрещиваний родителей с разными генотипами являются событиями вероятностными и их можно выявить только на большом числе потомков. Из теории вероятности вместе с тем следуют два правила — *правило умножения* и *правило сложения вероятностей.*

Правило умножения гласит, что если какие-то события наблюдаются независимо друг от друга, то вероятность того, что два события будут происходить одновременно, равна произведению вероятностей этих событий. Вероятность образования гамет с рецессивным геном у родителей, гетерозиготных по этому гену, составляет $\frac{1}{2}$ для каждого родителя. Вероятность «встречи» таких гамет с рецессивным геном при образовании зигот будет равна произведению вероятностей образования таких гамет у каждого из родителей, т.е. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$.

Правило сложения гласит, если мы хотим узнать вероятность реализации либо одного, либо другого события, то вероятности каждого из этих событий складываются. Так, если нас будет интересовать вероятность гомозиготного потомства в браке гетерозиготных родителей, то надо сложить вероятности рецессивных и доминантных гомозигот, т.е. $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$.

Этими правилами приходится довольно часто пользоваться врачам-генетикам во время медико-генетического консультирования при расчете вероятностей тех или иных событий в семьях, имеющих больного наследственным заболеванием ребенка.

Мы изложим также третье правило Менделя, или *правило независимого комбинирования*: гены, определяющие различные признаки, наследуются независимо друг от друга. Видно, что это правило относится не к наследованию альтернативных состояний одного признака, а к двум и большему числу признаков. Знание этого правила будет иметь значение при рассмотрении картирования генов с помощью анализа сцепления.

Рассмотрим расщепление в потомстве от брака родителей, гетерозиготных по двум генам одновременно (*AaBb*), причем каждый из этих генов влияет на разные признаки. Проще всего это сделать, использовав решетку Пеннета (табл. 5.4).

Как следует из табл. 5.4, в потомстве от брака двойных гетерозигот наблюдается 4 фенотипа: доминантный по обоим признакам, доминантный либо по одному, либо по другому признаку, рецессивный либо по одному, либо по другому признаку, рецессивный по обоим признакам одновременно. Соотношения между этими фенотипами в том порядке, как они записаны выше, составляют 9:3:3:1. Эти соотношения легко получить, перемножая вероятности соответствующих фенотипов при моногибридном расщеплении. Так, вероятность доминантного фенотипа для каждого признака в моно-

Таблица 5.4. **Решетка Пеннета, иллюстрирующая результаты расщепления в потомстве от брака родителей, гетерозиготных по двум генам**

		Гаметы матери			
		AB	*Ab*	*aB*	*ab*
Гаметы отца	*AB*	*AABB*	*AAbB*	*aABB*	*aAbB*
	Ab	*AABb*	*AAbb*	*aABb*	*aAbb*
	aB	*AaBB*	*AabB*	*aaBB*	*aabB*
	ab	*AaBb*	*Aabb*	*aaBb*	*aabb*

гибридном скрещивании составляет $^3/_4$. При их независимости друг от друга вероятность их совместного проявления будет равна $^3/_4 \times {}^3/_4 = {}^9/_{16}$. Опять обратите внимание, что соотношение генотипов при дигибридном скрещивании иное, чем соотношение фенотипов: 1*AABB*:2*AaBB*:2*AABb*:4*AaBb*:1*AAbb*:2*Aabb*:1*aaBB*:2*aaBb*:1*aabb*.

5.3. ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ МЕНДЕЛЕВСКИХ ПРАВИЛ НАСЛЕДОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКЕ

У человека по понятным причинам невозможны контролируемые скрещивания. Кроме того, число детей в семье, как правило, бывает небольшим. Для того чтобы доказать аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный характер наследования заболевания, необходимо собрать достаточно большое число семей с большим числом детей в этих семьях. Если учесть, что абсолютное большинство наследственных заболеваний встречается редко, то становится ясно, что чаще всего медицинскому генетику приходится пользоваться упрощенными требованиями к доказательствам определенного типа наследования. Эти упрощенные требования вытекают, однако, из менделевских правил наследования. Правильно будет сказать, что заключение при таком типе анализа сводится к тому, что в исследуемой родословной сегрегация того или иного заболевания не противоречит определенному менделевскому типу наследования.

Обычно в поле зрения медицинского генетика попадает семья, в которой есть больной или больные с предположительно наследственным заболеванием. Для такой семьи обычно собирают родословную, т.е. устанавливают предков родителей и их родственников и описывают статус их здоровья, а также другие сведения. Принято представлять родословную графически, используя для этого определенные символы

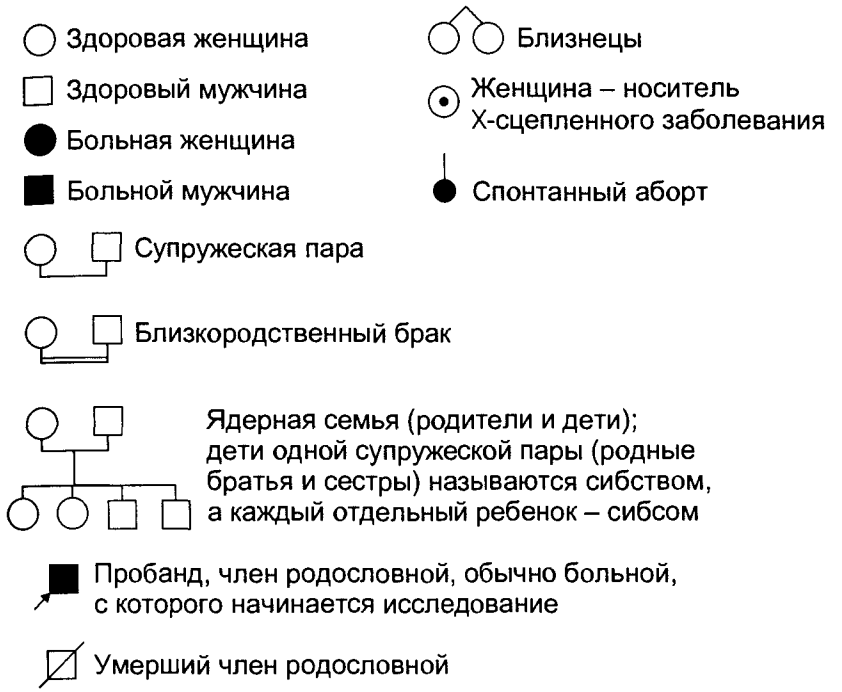


Рис. 5.1. Некоторые символы, принятые при составлении родословных.

(рис. 5.1). Именно такая родословная становится предметом анализа медицинского генетика.

В главе, посвященной истории медицинской генетики, указывалось, что в 1966 г. появилось первое издание книги В.МакКьюсика «Менделевское наследование у человека. Каталог аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и *X*-сцепленных фенотипов», в котором, как и положено в каталоге, были собраны сведения о различных состояниях нормальных и патологических у человека, которые обнаруживают менделевское наследование. В абсолютном большинстве случаев установление типа наследования заболеваний, представленных в этом каталоге, основывалось на указанных выше принципах. В связи с нестрогостью этих принципов некоторые заболевания переходили из одного каталога в другой по мере накопления материала и появления новых изданий. В настоящее время в этой книге, которая перестала переиздаваться с 1994 г. и существует в постоянно пополняющейся версии on line (адрес в Интернете http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/), представлены описание и библиография более

12,5 тыс. фенотипов, из них с установленным типом наследования считается менее 10 тыс. Основную часть описанных фенотипов составляют те, которые наследуются аутосомно-доминантно и аутосомно-рецессивно. Их около 12 тыс. Из них с установленным типом наследования считается около 9 тыс. Следует добавить, что заболевания с этими типами наследования составляют в соответствующих каталогах примерно половину списков. За 35 лет, прошедших с момента первого издания книги В.МакКьюсика, число описаний менделирующих фенотипов у человека выросло более чем в 8 раз.

5.4. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Как следует из только что сказанного, в настоящее время известно несколько тысяч аутосомно-доминантно наследующихся заболеваний. Мы остановимся на некоторых общих принципах их выявления с помощью генетического подхода.

Абсолютное большинство аутосомно-доминантных заболеваний встречается с частотой 1:10 000 и меньше. При такой редкой встречаемости в большинстве семей, в которых имеется такое заболевание, пораженным бывает только один родитель и он является гетерозиготным носителем соответствующего мутантного гена. Рассмотрим родословную, в которой наследуется синдром Марфана. Это аутосомно-доминантное заболевание, ген которого *FBN1* (ген фибриллина) картирован в хромосоме 15 (рис. 5.2). Синдром Марфана проявляется системным поражением соединительной ткани, так как дефектный белок входит в состав межклеточного вещества соединительной ткани. Больные с синдромом Марфана обычно высокого роста, с длинными конечностями и арахнодактилией пальцев. Кроме того, у больных наблюдаются кифосколиоз, миопия высокой степени или подвывих хрусталика, расширение корня аорты.

В родословной три поколения. В первом поколении был болен отец (I1), но к моменту исследования семьи он умер. Среди 7 его детей 2 пораженных (дочь — II2 и сын — II5) и 5 — здоровых. II2 состоит в браке со здоровым мужчиной. У них 7 детей, из которых поражены 4 (III2, III4, III5, III6) — 3 девочки и 1 мальчик, а 3 здоровы. Здоровый сын первого больного (II7) состоит в браке со здоровой женщиной (II8). У них 8 детей, все они здоровы.

Приведенная родословная позволяет продемонстрировать требования, предъявляемые к родословным, демонстрирующим аутосомно-доминантное наследование. Во-первых, один из родителей больных детей также должен быть болен. Во-вторых, болезнь должна встречаться у лиц обоего пола. В-третьих, примерно 50 % детей пораженного родителя дол-

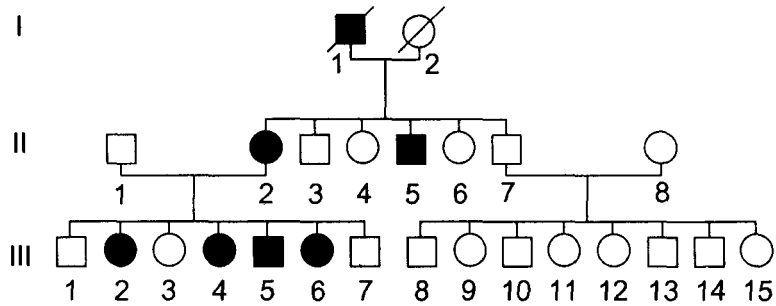


Рис. 5.2. Аутосомно-доминантное наследование.

жны быть больны. Однако это требование не жесткое, поскольку при небольшом числе детей в семье могут случайно наблюдаться заметные отклонения от ожидаемого отношения больных к здоровым. В-четвертых, должна наблюдаться передача заболевания от отца к сыну, что исключает сцепленное с полом наследование. В-пятых, у здоровых потомков больного все дети должны быть здоровы.

В действительности, однако, даже в тех случаях, когда мы заведомо имеем дело со случаем *аутосомно-доминантного заболевания в семье*, далеко не всегда удается наблюдать родословную, подобную той, что приведена на рис. 5.2. Для этого есть несколько причин.

Одна из основных — это *вновь возникающие мутации в отдельных половых клетках одного из родителей* (при выполнении программы «Геном человека» установлено, что в абсолютном большинстве случаев новые мутации возникают в гаметогенезе у мужчин), тогда аутосомно-доминантное заболевание будет единственным случаем заболевания в семье. Естественно, что шансы для такого больного передать мутацию своим детям будут обычными для аутосомно-доминантного наследования, т.е. равны 50 %. Частота вновь возникающих мутаций в отдельных генах обратно пропорционально связана с тем, насколько проявления этой мутации влияют на приспособленность больного. Под *приспособленностью* понимают способность индивидуума дожить до репродукции и оставить потомство. Все аутосомно-доминантные заболевания снижают приспособленность больных, у которых они наблюдаются. Однако происходит это в разной степени. Вульгарный ихтиоз (избыточное шелушение кожи на разных участках тела, сухость и избыточная исчерченность ладоней) или преаксиальная полидактилия (дополнительный палец со стороны большого пальца) практически не снижают приспособленность носителей мутантных генов. Соответственно мутации в этих генах повторно возникают редко. Напротив, ахон-

дроплазия (мутации в гене рецептора фактора роста фибробластов 3, локализация *4p16.3*) или танатафорная дисплазия 1-го типа (мутации в том же самом гене, что и при ахондроплазии) резко снижают приспособленность своих носителей. При ахондроплазии практически все больные мужчины стерильны, а танатафорная дисплазия летальна: больные вследствие дыхательной недостаточности погибают в период новорожденности. Именно поэтому при ахондроплазии новая мутация является причиной заболевания примерно в 80 %, а при танатафорной дисплазии — в 100 % случаев[1].

Вторая причина отклонения от правил аутосомно-доминантного наследования — *мозаицизм зародышевых клеток* (мозаицизм означает присутствие двух или даже более генетически различных линий клеток в одном организме). Такой мозаицизм возникает на ранних стадиях развития организма, в момент обособления зародышевого пути развития в результате возникновения мутации в одной из клеток зародышевого пути. Поскольку клетки зародышевого пути клонируются, мутация может оказаться в большей или меньшей части зрелых половых клеток. Следствием этого может быть появление в семье здоровых родителей нескольких больных с аутосомно-доминантными заболеваниями. Так, именно соматическим мозаицизмом объясняются повторные случаи ахондроплазии, несовершенного остеогенеза и других аутосомно-доминантных заболеваний у детей клинически совершенно здоровых родителей.

В связи с аутосомно-доминантным наследованием необходимо ввести понятия *пенетрантности и экспрессивности гена.* Оба понятия были предложены Н.В.Тимофеевым-Ресовским в 1925 г. *Пенетрантность* можно определить как долю лиц, у которых обнаруживается проявление мутантного гена, от всех лиц, унаследовавших этот ген. Пенетрантность может

---

[1]Пример ахондроплазии и танатафорной карликовости представляет интерес еще и потому, что клинически два различных заболевания обусловлены мутациями в одном гене. Основные проявления ахондроплазии включают ризомелическое укорочение конечностей, выступающий лоб, вдавленную переносицу, гипоплазию средней части лица. Проявления танатафорной карликовости включают, кроме тех признаков, которые характерны для ахондроплазии, резкое сужение грудной клетки, атрезию или стеноз ануса, череп в форме трилистника и некоторые другие признаки. Клинически различают несколько типов танатафорной карликовости, но, по-видимому, все они обусловлены мутациями в гене рецептора фактора роста фибробластов 3 (*FGFR3*). Удивительно, но мутации в этом гене определяют еще ряд аутосомно-доминантных заболеваний, в том числе гипохондроплазию, синдром краниосиностоза Крузона и др. Таким образом, все эти заболевания в сущности представляют собой аллельные состояния одного и того же гена, т.е. их клиническая самостоятельность не состоятельна. Более подробные сведения о гене *FGFR3* (№ в OMIM 134934) можно получить в OMIM (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/).

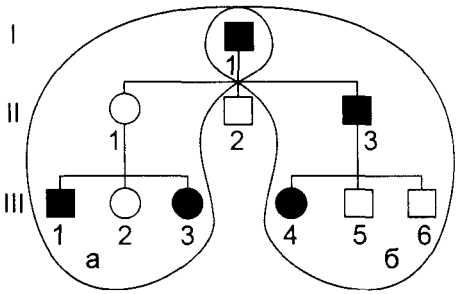


Рис. 5.3. Оценка пенетрантности аутосомно-доминантного гена с помощью метода анализа цепей.

а — первая трехпоколенная цепь; б — вторая трехпоколенная цепь.

быть полная или неполная либо выражена в процентах. В родословных, в которых прослеживается наследование аутосомно-доминантного заболевания, неполная пенетрантность гена, вызывающего это заболевание, будет проявляться так называемым пропуском поколения (рис. 5.3). Как следует из рис. 5.3, женщина II1 должна быть облигатной носительницей мутантного гена, так как был болен ее отец и больны двое из ее детей. В то же время сама женщина здорова и, следовательно, у нее ген не пропенетрировал. На рис. 5.3 также изображены так называемые *трехпоколенные цепи*. В обширных родословных метод трехпоколенных цепей может быть использован для прямой оценки пенетрантности гена. Для этого учитывают все трехпоколенные семьи, происходящие от больных и имеющие больных в 3-м поколении так, чтобы в них не было общих промежуточных предков. Доля промежуточных предков, у которых проявилось заболевание, от общего числа промежуточных предков даст оценку пенетрантности гена.

Экспрессивность гена означает степень выраженности проявлений гена. Как правило, любой геноконтролируемый признак варьирует в своем проявлении. Для наследственных болезней, особенно аутосомно-доминантных, варьирование в степени выраженности каждого симптома заболевания и даже в количестве симптомов заболевания является хорошо установленным фактом из-за того, что каждый больной подвергается клиническому обследованию. В общем виде причиной различной выраженности симптомов наследственного заболевания или варьирующей экспрессивности мутантного гена могут быть как генотипическая среда, т.е. другие гены организма, так и факторы внешней среды. К сожалению, конкретные причины варьирующей экспрессивности мутантных генов остаются неизвестными.

Еще одной причиной отклонения от правил аутосомно-доминантного наследования, как, впрочем, и других типов наследования, о которых будет сказано ниже, является *возрастная зависимость в проявлении многих наследственных заболе-*

ваний. Далеко не все наследственные заболевания проявляются при рождении или вскоре после него. Многие такие болезни проявляются в юношеском или даже взрослом возрасте. Примером может служить моторно-сенсорная нейропатия типа 1а, или болезнь Шарко—Мари типа 1[1]. Это заболевание, проявляющееся мышечными слабостью и атрофиями, утратой некоторых видов чувствительности и другими нарушениями, может проявиться в различном возрасте, начиная с 5 и до 50 лет. При анализе родословных, в которых у одного из родителей есть болезнь Шарко—Мари типа 1, часто обнаруживают такие, где все дети здоровы, и если не обращать внимание на возраст детей, то легко принять предположение о неполной пенетрантности гена заболевания. Доказать тип наследования заболевания с поздним возрастом проявления весьма трудно, и может быть поэтому так долго пришлось доказывать доминантное наследование для некоторых форм болезни Альцгеймера, или старческого слабоумия, которые проявляются после 50—60 лет.

Риск появления больного ребенка в семье, в которой у одного из родителей есть аутосомно-доминантное заболевание, как это следует из менделевских правил, составляет ½, или 50 %. Этот риск остается постоянным для каждого последующего ребенка, так как мы знаем, что попадание в гамету больного родителя нормального или измененного гена является случайным процессом, не зависящим от предыдущих событий, т.е. от того, какой ген попал в предыдущую гамету.

5.5. АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Уже выявлено несколько тысяч заболеваний, наследующихся аутосомно-рецессивно. Как и аутосомно-доминантные заболевания, аутосомно-рецессивные поражают все органы и системы организма и, следовательно, чрезвычайно разнообразны по своим проявлениям. Большинство аутосомно-рецессивных заболеваний встречается редко. К частым рецессивным заболеваниям относят, например, фенилкетонурию, частота которой в большинстве стран Западной Европы составляет 1:10 000 (в России 1:6500).

Из-за редкости аутосомно-рецессивных заболеваний, а также тяжести течения многих из них в абсолютном большинстве случаев родители больных детей являются гетерози-

---

[1]Большинство случаев моторно-сенсорной нейропатии типа 1а обусловлено, по-видимому, дупликацией гена белка периферического миелина 22, который картирован в области *17p11.2.* Выявление гена, ответственного за это заболевание, обеспечило возможность его молекулярной диагностики, в том числе пренатальной.

готными носителями и клинически здоровы. То, как сегрегирует аутосомно-рецессивный признак, можно увидеть в табл. 5.1: 25 % детей в браке гетерозиготных родителей должны быть гомозиготами по нормальному доминантному аллелю, 50 % — гетерозиготами и 25 % — гомозиготами по мутантному аллелю. Риск появления больного аутосомно-рецессивным заболеванием в семье, в которой родители являются гетерозиготными носителями мутантного гена, составляет 25 % и не меняется для любой беременности в этой супружеской паре. Родословные больных с аутосомно-рецессивным заболеванием обычно невыразительны: родители и все ближайшие родственники больного здоровы, могут быть больны братья и сестры (оба пола поражаются одинаково часто). Если больной рецессивным заболеванием вступает в брак, то его партнер в большинстве случаев нормальная гомозигота и поэтому все дети в таком браке здоровы, но являются гетерозиготными носителями. Однако нередко в родословных с аутосомно-рецессивными заболеваниями родители больных оказываются близкими родственниками (рис. 5.4). На рис. 5.4 представлена такая родословная. В ней наследуется редкое аутосомно-рецессивное заболевание — синдром Коккейна[1]. Родители больных детей, как III1 и III2, так и III3 и III4, являются двоюродными сибсами. Кроме того, обе семьи с больными детьми родственны друг другу, так как II1, II4, II5 и II8 — сибсы. Объяснение большей частоты близкородственных браков в семьях, в которых есть больные аутосомно-рецессивным заболеванием, очень простое. Чем реже рецессивный ген встречается в популяции, тем меньше шансов, что оба родителя будут гетерозиготами по этому гену, так как вероятность такой супружеской пары равна произведению вероятностей быть гетерозиготным носителем для каждого партнера. Так, при частоте гетерозиготного носительства гена фенилкетонурии, равной примерно 0,02, вероятность брака гетерозиготных носителей составит 0,0004. Иными словами, каждая 2500-я супружеская пара представлена гетерозиготными носителями (так как риск рождения больного ребенка для такой пары составляет $\frac{1}{4}$, частота фенилкетонурии в популяции как раз и равна 1:10 000). В том случае, когда один из супругов является гетерозиготным носителем гена фенилкетонурии (вероятность 0,02), а второй супруг его родственник, вероятность для второго супруга быть гетерозиготным носите-

[1]Характерными признаками синдрома Коккейна (OMIM 216400) являются карликовость, раннее старение, пигментная дегенерация сетчатки, атрофия зрительных нервов, тугоухость, умственная отсталость, повышенная чувствительность к свету и др. Ген синдрома картирован на хромосоме 5. Его белок участвует в репарации тиминовых димеров ДНК, возникающих после воздействия ультрафиолетом.

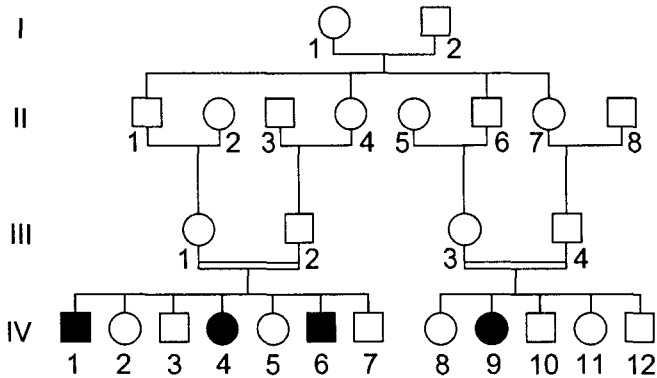


Рис. 5.4. Аутосомно-рецессивное наследование.

лем того же гена зависит от степени родства супругов. Для двоюродных сибсов она составляет, например, 25 %, что в 12,5 раза выше, чем если бы супруги не были родственниками. Из приведенных расчетов также следует, что чем реже встречается рецессивный ген в популяции, тем бóльшую долю среди семей с больными детьми будут составлять семьи, родители в которых являются близкими родственниками.

5.5.1. Сегрегационный анализ

До сих пор мы рассматривали, как менделевские правила наследования проявляются в отдельных родословных, в которых есть больные с наследственными болезнями. В то же время мы указывали, что анализ родословных в лучшем случае позволяет не отвергать предположение об определенном типе наследования того или иного заболевания. Однако в медицинской генетике есть более строгий и точный способ доказательства того или иного типа наследования. Этот способ называют *сегрегационным анализом*.

Сегрегационный анализ для человека принципиально отличается от такового для экспериментальных животных. В последнем случае генетик использует контролируемые скрещивания родителей с известным генотипом, а число потомков бывает достаточно большим. Для человека можно использовать только *непрямой подход*, который заключается в сравнении различных вероятностных моделей с имеющимися семейными данными. Иными словами, сравнивают наблюдаемые доли пораженных сибсов с ожидаемыми при определенной генетической гипотезе. При таком сравнении возникают две проблемы. Первая — сложность определения метода регистрации больных и их семей; вторая — необходимо для

анализа объединять различные семьи, так как размеры любой отдельной семьи у человека не позволяют проверять статистические гипотезы. В результате начинают «вмешиваться» такие факторы, как неточность диагноза, генетическая гетерогенность заболевания и др. Заметим, что обычно *единицей сегрегационного анализа является ядерная семья, т.е. родители и их дети.*

Наиболее простой вид сегрегационного анализа может быть использован для доказательства аутосомно-доминантного наследования заболевания, когда семьи с этим заболеванием зарегистрированы через больного родителя (второй родитель здоров). При таком и только таком способе регистрации семей (его называют *полной регистрацией*) число больных сибсов должно быть равно числу здоровых, наблюдаемые числа больных и здоровых сибсов сравнивают с ожидаемыми с помощью теста χ^2.

Сегрегационный анализ становится, однако, сложнее при тестировании гипотезы об аутосомно-рецессивном наследовании. При сборе для анализа семейного материала семьи, в которых гетерозиготные родители имеют только здоровых детей, не учитывают. Если это не принять во внимание, то сегрегационная частота, или частота больных гомозигот, в выборке семей с больными детьми неизбежно будет завышена. Кроме того, хорошо известно, что чем больше больных в пораженном сибстве (напоминаем, что это родные братья и сестры), тем выше вероятность зарегистрировать такое сибство. Поэтому в сегрегационном анализе рецессивных заболеваний особую важность приобретает *способ регистрации семей.* Более того, выбор метода сегрегационного анализа зависит от способа регистрации.

Поскольку при регистрации семей с рецессивным заболеванием семьи, в которых нет больных детей, пропускают, то общее название такой регистрации — *«усеченная регистрация»*. В свою очередь усеченная регистрация делится на *поодиночную*, когда семьи регистрируют через одного и только одного больного (наиболее частый способ регистрации семей в медико-генетической консультации), *множественную*, когда семья может быть зарегистрирована независимо через разных больных сибсов, и *исчерпывающую*, когда в обследуемом населении зарегистрированы все семьи со всеми больными, так что при анализе родословных всех семей дополнительных случаев заболеваний не появляется.

Для каждого из способов регистрации был предложен *метод оценки сегрегационной частоты*, учитывающий степень усеченности семейного материала. При поодиночной регистрации — это *метод «сибсов» Фишера*, при исчерпывающей регистрации — *априорный метод Хогбена и метод «синглов» Ли и Мантеля*, при множественной регистрации — своеобразно

используемый метод «сибсов», который еще называют *методом «пробандов» Вайнберга.* Наиболее полным является, однако, *комплексный сегрегационный анализ,* разработанный Н.Мортоном. Этот анализ включает как основу метод максимального правдоподобия и позволяет получить максимально правдоподобные оценки не только сегрегационной частоты, но и вероятности регистрации, а также доли спорадических случаев (ненаследственных фенокопий) для собранного семейного материала. В плане вычислений этот метод очень трудоемкий, но существуют компьютерные программы, которые позволяют преодолеть эту трудность.

Конечно, сегрегационный анализ был использован для доказательства типа наследования относительно небольшого числа наследственных болезней из-за редкости большинства из них. Для большинства наследственных болезней приписываемый им тип наследования только по ограниченному числу родословных следует рассматривать как установленный предварительно. Это положение стало быстро исправляться благодаря разработке новых молекулярно-генетических методов, позволяющих идентифицировать сначала гены, а затем и мутации в этих генах и доказать не только этиологическую значимость данных мутаций в возникновении соответствующего наследственного заболевания, но и тип наследования этого заболевания.

В заключение следует подчеркнуть, что сегрегационный анализ, особенно в домолекулярную эру, но часто и в настоящее время нужен для решения очень важного вопроса: является ли причиной изучаемого заболевания мутация одного гена, или этиология этого заболевания иная.

5.5.2. Механизмы аутосомной доминантности

В предыдущих главах мы рассмотрели, что «делает» ген и как нарушается его функция в случае возникновения мутаций. Однако молекулярные механизмы действия гена или нарушения его функции, которые могут быть описаны как утрата функции либо усиление функции, не могут объяснить явление доминантности. Это связано с тем, что мы рассматривали функцию гена как такового, а доминантность и рецессивность являются результатом взаимодействия как минимум разных аллелей одного гена.

Уже долгое время существует представление о том, что аутосомно-рецессивные заболевания обусловлены *недостаточностью ферментов,* а аутосомно-доминантные — *недостаточностью структурных белков.*

Действительно, многие рецессивные заболевания обусловлены недостаточностью ферментов. Из этого следует, что

нормальные аллели генов многих ферментов являются доминантными и их продукты, обеспечивающие 50 % нормальной ферментативной активности, достаточны для обеспечения нормального функционирования клеток организма (такие аллели называют *гаплодостаточными*). Рецессивные аллели таких генов можно характеризовать как аллели с потерей функции. Это становится очевидным для гомозигот по рецессивным аллелям генов многих ферментов человека: ферментативная активность при многих наследственных болезнях обмена веществ не превышает 10 %.

Теперь, однако, известно, что не только недостаточность ферментов, обусловливающая наследственные болезни обмена веществ, наследуется аутосомно-рецессивно. При таком частом аутосомно-рецессивном наследственном заболевании, как муковисцидоз (мы его уже рассматривали в связи с молекулярными механизмами мутаций), нарушается функция белка хлорного канала, при спинальных амиотрофиях, которые также наследуются аутосомно-рецессивно, меняется белок гемин, блокирующий апоптоз, при β-талассемии, частом аутосомно-рецессивном заболевании во многих регионах мира, нарушаются синтез β-цепей глобина и последующая сборка гемоглобина взрослых, представляющего собой мультимер, состоящий из двух α- и двух β-цепей глобина. Можно привести еще много примеров, когда рецессивно наследуются наследственные заболевания, при которых мутации происходят в генах, контролирующих синтез неферментных белков. Однако известны мутации в генах, контролирующих синтез ферментов, что вызывает аутосомно-доминантные заболевания. Так происходит, в частности, при 5 формах наследственной доминантной порфирии, обусловленных дефектами 5 разных ферментов. Для одной из форм порфирии — острой перемежающейся порфирии — показано, что доминантный эффект является результатом недостаточного ингибирования синтетазы δ-аминолевуленовой кислоты гемом, образование которого нарушено из-за мутационного дефекта порфобилиногендезаминазы (собственно мутантного белка). Таким образом, доминантный эффект как бы вторичен по отношению к мутационно измененному гену порфобилиногендезаминазы.

Доминантность нередко возникает, когда мутантная полипептидная цепь должна вступить во взаимодействие с нормальной полипептидной цепью, синтез которой контролируется нормальным аллелем того же гена, или полипептидными цепями, синтез которых контролируется другими генами при образовании молекулы зрелого мультимерного белка. В результате все или какая-то часть молекул оказываются дефектными, что и создает эффект доминантности. Ярким примером доминантных заболеваний такого рода являются различ-

ные формы несовершенного остеогенеза. Большинство случаев несовершенного остеогенеза обусловлены дефектом коллагена I типа, молекула которого состоит их трех субъединиц. Две из них, обозначаемые как проα1(I), кодируются геном, расположенным на хромосоме *17*. Третья цепь — проα2(I) — кодируется геном, расположенным на хромосоме 7. Три цепи проколлагена I типа ассоциируют друг с другом, образуя сложную трехспиральную молекулу белка. Мутации в генах любой из цепей коллагена I типа будут приводить к нарушению образования зрелой молекулы коллагена и фибрилл, построенных из этого белка. Подобного рода мутации называют *доминантно негативными.*

Следует заметить, что при доминантных заболеваниях, которые обычно бывают проявлением гетерозиготного носительства мутантного гена, нормальный аллель продолжает обеспечивать синтез 50 % нормальных полипептидных цепей, но этого недостаточно для обеспечения нормальной функции зрелой белковой молекулы. Поэтому такие нормальные аллели называют *гаплонедостаточными.*

5.6. НАСЛЕДОВАНИЕ, СЦЕПЛЕННОЕ С ХРОМОСОМОЙ *X*

Число известных *X*-сцепленных заболеваний, конечно, меньше, чем доминантных или рецессивных, гены которых «разбросаны» по 22 аутосомам. Тем не менее известно около 300 генов, локализованных в хромосоме *X*, вызывающих наследственные болезни (гены, локализованные в хромосоме *X*, называют *X*-сцепленными). К ним относятся гены гемофилии А, миопатии Дюшенна, *X*-сцепленного ихтиоза, пигментной дистрофии сетчатки, ангидротической формы эктодермальной дисплазии, синдрома ломкой хромосомы *X* с умственной отсталостью, гидроцефалии, синдромов Коффина — Лоури, Пейна, Опитца, одной из форм мукополисахаридоза, *X*-сцепленной невральной амиотрофии, недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и многих других заболеваний.

Прежде чем мы перейдем к изложению материала о наследовании, сцепленного с хромосомами *X* и *Y*, и особенностях родословных при этих типах наследования, напомним, что у человека пол гетерогаметен. Женщины имеют во всех клетках две хромосомы *X*, а мужчины — одну *X* и одну *Y* хромосомы. Хромосома *Y* не гомологична хромосоме *X*, в ней содержится небольшое число генов. Мужчины являются гемизиготами по хромосоме *X* и всем содержащимся в ней генам. Наследование половых хромосом происходит как наследование простых менделевских признаков (табл. 5.5; это уже привычная решетка Пеннета).

Таблица 5.5. **Схема наследования пола**

		Гаметы матери	
		X_1	X_2
Гаметы отца	X	X_1X	X_2X
	Y	X_1Y	X_2Y

Из табл. 5.5 видно, что при случайном объединении гамет должно образовываться равное количество зигот женского и мужского пола.

Поведение генов, которые расположены в половых хромосомах, строго соответствует поведению самих хромосом. Если мутантный ген находится в одной из хромосом X матери (например, в хромосоме X_1), то эту хромосому X получат 50 % сыновей и 50 % дочерей матери-носительницы. Если ген «отвечает» за рецессивное заболевание, то сама мать должна быть здорова, так как у нее есть вторая нормальная хромосома X, но оно разовьется у той половины сыновей, которые получили хромосому X_1 с мутантным геном, поскольку хромосома Y не гомологична хромосоме X, и в ней просто не содержится пар абсолютному большинству генов хромосомы X. У дочерей, получивших от матери измененную хромосому, заболевание также не разовьется, так как они получат нормальную вторую хромосому X от отца. Таким образом, если мать является носительницей X-сцепленного рецессивного гена, риск быть больным у ее сыновей составит $\frac{1}{2}$, или 50 %, а у ее дочерей — 0 %. В то же время риск быть гетерозиготными носительницами у дочерей равен 50 %.

Для рецессивных X-сцепленных заболеваний характерно, как это следует из изложенного, что поражаться ими будут мужчины, родственники друг другу по материнской линии. Это могут быть двоюродные братья, матери которых родные сестры, или дяди и племянники больного по материнской линии и т.д. (рис. 5.5).

В том случае, если отец все-таки болен, все его сыновья будут здоровы, а все дочери — облигатными гетерозиготными носительницами X-сцепленного гена. Такая ситуация бывает в том случае, когда X-сцепленное рецессивное заболевание не очень резко снижает приспособленность больного. Примером подобного заболевания является X-сцепленный рецессивный ихтиоз или цветовая слепота к красному цвету, наследующаяся X-сцепленно.

Однако любые X-сцепленные рецессивные заболевания существенно чаще поражают мужчин, женщины болеют крайне редко. Это понятно, так как чтобы заболела женщи-

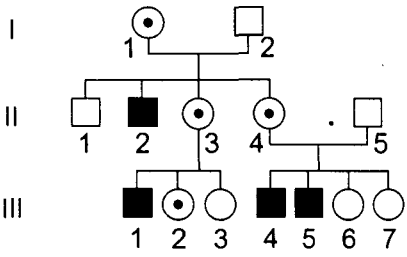


Рис. 5.5. *X*-сцепленное рецессивное наследование.

на, должен болеть ее отец, а мать должна быть гетерозиготой по мутантному гену.

Для *X*-сцепленных рецессивных заболеваний, как и для аутосомно-доминантных заболеваний, свойственно возникновение некоторых случаев в результате вновь возникших мутаций. Однако в отличие от аутосомно-доминантных заболеваний, когда при летальности такого заболевания на ранних этапах онтогенеза все его случаи объясняются вновь возникшими мутациями, при *X*-сцепленных рецессивных заболеваниях такого не бывает, поскольку у женщин, гетерозиготных носительниц летального *X*-сцепленного рецессивного гена, этот ген не проявляется, так как имеется его нормальная копия во второй хромосоме *X*. Еще в 1935 г. В.С.Холдейн показал, что при летальности *X*-сцепленного рецессивного заболевания около 30 % больных «появляются» в результате вновь возникших мутаций при условии одинаковой частоты мутирования в женских и мужских половых клетках. Теперь, однако, показано, что по крайней мере бóльшая часть мутаций в хромосоме *X* возникает во время сперматогенеза. В этом случае доля вновь появившихся мутаций, обусловливающих *X*-сцепленное рецессивное летальное заболевание (например, миопатия Дюшенна), будет существенно меньше. Эта проблема чрезвычайно важна для медико-генетического консультирования, когда необходимо решить, является ли мать больного ребенка с *X*-сцепленным рецессивным летальным заболеванием гетерозиготной носительницей мутантного гена или это случай вновь возникшей мутации. В первом случае риск заболевания у ее следующего сына будет равен 50 %, а во втором — 0 %.

X-сцепленных доминантных заболеваний немного. Примером таких заболеваний являются витамин *D*-резистентный гипофосфатемический рахит, при котором нарушается резорбция фосфатов в почечных канальцах и как следствие изменяется оссификация длинных трубчатых костей и происходит их искривление, что особенно характерно для нижних конечностей. Еще одно *X*-сцепленное доминантное заболевание — incontinentia pigmenti, проявляющееся нарушением

пигментации кожи, а также глазной и неврологической патологией и аномалиями зубов. Особенность этого заболевания в том, что все гемизиготные мужчины, носители мутантного гена, поражаются настолько сильно, что погибают внутриутробно. В результате только женщины, больные этим заболеванием, попадают в поле зрения врачей, и возникает необходимость отличать *X*-сцепленное доминантное наследование от аутосомно-доминантного наследования заболевания, ограниченного полом, такого, например, как рак молочной железы, обусловленный мутацией в гене *BRCA1*.

Если мутантный ген «отвечает» за *X*-сцепленное доминантное заболевание, то будут больны 50 % дочерей и 50 % сыновей больной матери, т.е., как и при аутосомно-доминантном заболевании, риск заболеть будет одинаковым для детей обоего пола — ½, или 50 %. В этом случае родословная не позволяет различить эти два типа наследования. Заподозрить по родословной *X*-сцепленное доминантное заболевание позволяет родословная, в которой болен отец. Так как отец передает свою хромосому *X* всем дочерям, то при достаточно большом числе больных девочек и также большом числе здоровых мальчиков в семье предположение об *X*-сцепленном доминантном заболевании, наследующемся в этой семье, может быть разумным.

5.6.1. Инактивация хромосомы *X*

Наличие у мужчин только одной хромосомы *X*, а у женщин двух хромосом *X* ставило вопрос, почему все физиологические и биохимические признаки у обоих полов проявляются примерно одинаково, хотя некоторые гены, которые контролируют эти признаки, должны быть локализованы в хромосоме *X* и, следовательно, должны образовывать у женщин продукта в 2 раза больше, чем у мужчин.

Цитологически уже давно было установлено, что хромосома *X* в соматических клетках женщин выглядит в виде плотного гетерохроматинового тельца (*тельце Барра*). Сначала думали, что это гетерохроматиновые районы обеих хромосом *X*. Однако позднее было доказано, что *X*-хроматин образует только одна хромосома *X*. Это позволяло предположить, что данная хромосома неактивна. В 1961 г. М.Ф.Лайон предположила, что в разных клетках у женщины может быть неактивна либо материнская, либо отцовская хромосома *X*. Инактивация хромосом *X* должна происходить достаточно рано при развитии плода, когда в эмбрионе женского пола зачатки разных органов представлены относительно небольшим числом клеток, поэтому в результате примерно 50 % клеток имеют активную отцовскую, а другие 50 % — материнскую хро-

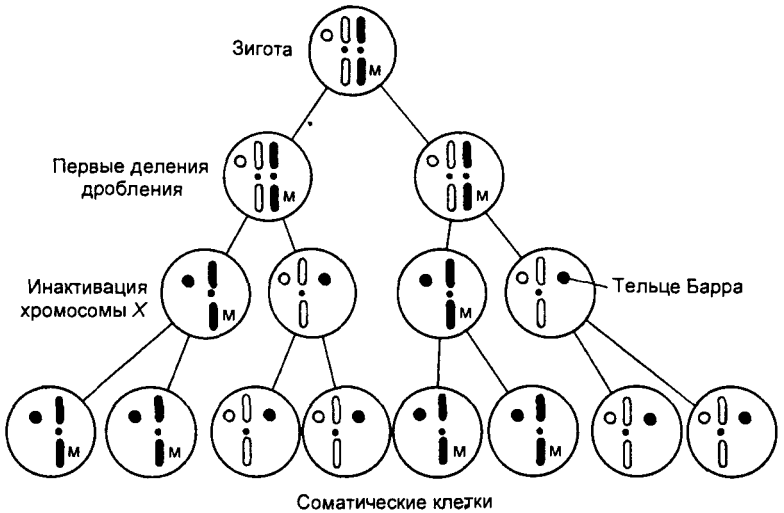


Рис. 5.6. Случайная инактивация хромосомы *X*.

мосому *X* (рис. 5.6). М.Ф.Лайон также предположила, что случайная инактивация хромосомы *X* должна вести к мозаичному проявлению генов, локализованных в хромосоме *X* и находящихся в гетерозиготном состоянии, в том числе по генам, вызывающим наследственные заболевания. Это предположение было подтверждено как самой М.Ф.Лайон, так и другими исследователями, в том числе на генах ангидротической эктодермальной дисплазии, когда участки потеющей кожи перемежались с участками с отсутствием потовых желез, генах недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, цветовой слепоты красно-зеленого типа и генах других сцепленных *X* заболеваний. Позднее было показано, что некоторые гены, особенно расположенные в теломерных концах хромосомы *X*, избегают инактивации. Среди этих генов довольно много таких, которые гомологичны генам хромосомы *Y*. Избегает инактивации также целый ряд других генов хромосомы *X*.

Частично удалось расшифровать механизм инактивации. Она начинается из определенного участка длинного плеча хромосомы *X*, в котором локализован центр инактивации хромосомы *X*. Один из генов этого центра — *XIST*; мРНК, транскрибируемая с этого гена, остается в ядре и как бы покрывает хромосому *X*, по-видимому, инициируя таким образом начало инактивации. Во время инактивации происходит метилирование *CpG*-островков, расположенных в 5'-области генов, что свидетельствует об их репрессировании. Инакти-

вация хромосомы *X* оказывается стабильным состоянием и сохраняется в ряду клеточных поколений. В то же время она, вероятно, не затрагивает клетки зародышевого пути или в них происходит реактивация хромосомы *X*, так что в зрелых яйцеклетках содержатся только активные хромосомы *X*.

Удивительно то, что нормальная инактивация хромосомы *X*, т.е. когда по 50 % клеток несет соответственно либо отцовскую, либо материнскую хромосому, обычно не приводит к каким-либо клиническим проявлениям большинства генов наследственных заболеваний, локализованных в хромосоме *X*, несмотря на то что их эффекты проявляются в мозаичной «манере», о чем уже было сказано. Из этого следует, что фенотипическая коррекция наследственных заболеваний возможна, когда только часть клеток поражаемого органа или ткани будет иметь нормальный генотип и соответственно фенотип.

Иногда, однако, инактивация хромосомы *X* происходит не случайно, и активной оказывается хромосома *X*, несущая мутантный ген. В этом случае у гетерозиготной женщины могут наблюдаться проявления заболевания, например миопатии Дюшенна или гемофилии (манифестирующая гетерозигота). Как правило, эти проявления заболевания бывают весьма умеренными, поскольку у таких женщин обязательно сохраняется некоторое количество клеток с нормальной хромосомой *X*. Инактивация одной из хромосом *X* в соматических клетках женщин служит для компенсации дозы гена(ов), так как она позволяет уровнять количество продуктов *X*-сцепленных генов у мужчин и женщин. Это подтверждается тем, что при некоторых хромосомных болезнях, когда число хромосом *X* в клетках может возрасти до 4—5, активной остается только одна хромосома *X*, а остальные инактивируются и обнаруживаются в виде телец Барра.

5.6.2. Синдром ломкой хромосомы *X*

Этот синдром получил свое название благодаря цитогенетическим исследованиям, проведенным у мальчиков с умственной отсталостью. В клетках некоторых пациентов, культивировавшихся на среде с недостатком фолатов, наблюдались разрывы или пробелы у конца длинного плеча хромосомы *X*. В настоящее время известно, что, во-первых, такой феномен — ломкость хромосомы *X* наблюдается далеко не всегда, когда есть мутации в соответствующих генах, а во-вторых, он выявляется при наличии мутаций в любом из трех рядом расположенных генов — *FRAXA, FRAXE* и *FRAXF*.

Мы хотим изложить сведения о синдроме ломкой хромосомы *X* в этой главе, поскольку его наследование отличается

от менделевского. Кроме того, синдром представляет собой пример динамической мутации, последнего типа мутаций, о которых шла речь в главе 4.

Клинические проявления синдрома не очень специфичны. Основным симптомом является умственная отсталость, которая у некоторых больных бывает выражена весьма умеренно. Большинство больных страдают дефицитом внимания, у некоторых наблюдают проявления аутизма. У больных старшего возраста описывают удлиненное лицо, выступающий лоб, большие оттопыренные уши и макроорхизм.

Изучение распространенности синдрома с прямым генетическим тестированием мутаций в гене *FMR1*, который и обусловливает синдром, дает оценку от 16:100 000 до 25:100 000 мужчин; распространенность у женщин примерно в 2 раза меньше. Необычайно высока распространенность женщин с премутацией в гене *FMR1* — примерно 1:300.

До недавнего времени было крайне трудно объяснить характер наследования синдрома, который проявлялся как у мужчин, так и у женщин, хотя у женщин реже и клинические симптомы у них выражены слабее. Все трудности в объяснении особенностей наследования этого синдрома удалось разрешить после того, как ген заболевания *FMR1* выделили и клонировали.

Сиквенс гена показал, что в его нетранслируемой 5'-области содержится повтор ЦГГ, который у нормальных индивидуумов представлен 6—50 копиями. У больных с синдромом ломкой хромосомы *X* число копий повтора составляет 230 и более. Такое число называют *полной мутацией*. Полная мутация возникает не сразу. Сначала появляется «премутация» с числом повторов 50—230. Эта премутация может стать полной мутацией только во время созревания женских половых клеток, но не мужских. Поэтому мужчины с премутацией могут только передать ее своим дочерям. Мужчины и женщины с премутацией клинически здоровы. У женщин, носительниц премутации, во время мейоза могут происходить неожиданное увеличение числа повторов и превращение премутации в полную мутацию. Такое превращение тем более вероятно, чем больше повторов содержит премутация. Увеличение числа повторов в премутации также возникает во время созревания ооцитов у женщин-носительниц премутации с небольшим числом повторов. Полная мутация блокирует транскрипцию мРНК с гена *FMR1*, а повторы ЦГГ в гене оказываются метилированными. Все мужчины с полной мутацией обладают фенотипом, описанным несколькими строчками выше. У женщин с полной мутацией умственная отсталость наблюдается только в 50 % случаев, вероятно, в связи с эффектом лайонизации. Описан мозаицизм по числу повторов у лиц с полной мутацией, но остается неясным, есть ли связь

между мозаицизмом и степенью проявления синдрома. Кроме того, описаны мужчины с полной мутацией, но не метилированными повторами гена *FMR1*, у которых не было умственной отсталости. В качестве заключения к этому разделу приведем значения риска рождения детей с полной мутацией у матерей с премутацией (табл. 5.6).

Таблица 5.6. **Риск рождения больного ребенка с полной мутацией в гене *FMR1* у матерей с премутацией**

Число повторов ЦГГ в материнской премутации	Приблизительный риск, %	
	иметь больного сына	иметь больную дочь
56—59	7	3,5
60—69	10	5
70—79	29	15
80—89	36	18
90—99	47	24
> 100	50	25

Примечание. Таблица несколько видоизменена из: Jack Tarleton, Robert A. Saul Fragile X Syndrome (FRAXA, Martin-Bell Syndrome, Fragile X Mental Retardation, Marker X Syndrome) (http://www.geneclinics.org/).

5.7. НАСЛЕДОВАНИЕ, СЦЕПЛЕННОЕ С ХРОМОСОМОЙ *Y*

Хромосома *Y* содержит относительно небольшое число генов. К началу 2002 г. в ней картировано немногим более 35 генов, из них только 7 вызывают наследственные болезни, в том числе пигментный ретинит, несколько форм азооспермии, дисхондростеоз и гонадобластому, нарушение дифференцировки пола и др. В хромосоме *Y* находится несколько генов «домашнего хозяйства», гомологичные им гены расположены в хромосоме *X*. Последние гены не инактивируются при инактивации хромосомы *X*.

Как следует из табл. 5.5, хромосома *Y* передается только от отца к сыну, и такое наследование называют голандрическим. Убедительно доказать, что признак наследуется сцепленно с хромосомой *Y* по родословным крайне трудно, так его надо дифференцировать от аутосомно-доминантного наследования. Только большие семьи, в которых среди сибсов встречаются и девочки, и мальчики, но признак такой же, как у отца, есть только у мальчиков, позволяют заподозрить, что речь идет об *Y*-сцепленном наследовании.

При *Y*-сцепленном заболевании больны будут также только мужчины, но в отличие от *X*-сцепленной патологии пораженный отец будет передавать заболевание только своим сыновьям, его дочери и их дети всегда здоровы.

5.8. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛА

У человека важнейшим фактором определения пола в эмбриональном развитии является хромосома *Y*. Далее, в главе, посвященной хромосомам человека, этот вопрос будет рассмотрен более подробно. Сейчас же мы упомянем, что независимо от числа хромосом *X* отсутствие хромосомы *Y* в кариотипе развивающегося организма не позволяет дифференцироваться мужскому полу.

Относительно недавно было показано, что в дифференциации мужского пола особая роль принадлежит гену *SRY* (сокращение расшифровывается как «пол-определяющая область хромосомы *Y*). Мутации в гене *SRY* приводят к тому, что у лиц с кариотипом *XY* развивается женский фенотип. При введении гена *SRY* в клетки эмбриона мыши женского пола происходит трансформация пола и у новорожденного мышонка пол оказывается мужским. Ген *SRY* расположен в области *Yp11.3*, т.е. в коротком плече хромосомы *Y*, на границе с псевдоаутосомной областью этой хромосомы.

Ранние эмбриональные гонады могут дифференцироваться как в яички, так и в яичники. Предшественником гонад у млекопитающих является половой гребешок. Он возникает из мезонефроса и целомического эпителия. Половые клетки возникают из примитивной полоски и затем мигрируют в гонады. Эти клетки бипотенциальны. Если половые клетки попадают в тестикулярную среду и контактируют с клетками Сертоли (сустентоцитами), то дифференцируются в сперматогонии. Если же контакта с сустентоцитами не происходит, то половые клетки дифференцируются в оогонии. Другими полоспецифическими органами являются мезонефральные и парамезонефральные протоки[1]. Оба типа протоков имеются у эмбрионов независимо от их хромосомной конституции. Рост и дифференцировка протоков зависят от гормонов, секретируемых эмбриональными яичками. Тестостерон, который секретируется клетками Лейдига (гландулоцитами) яичек, вызывает дифференциацию мезонефральных протоков в предстательную железу, семенные пузырьки и семявынося-

[1]По старой классификации соответственно вольфов и мюллеров протоки.

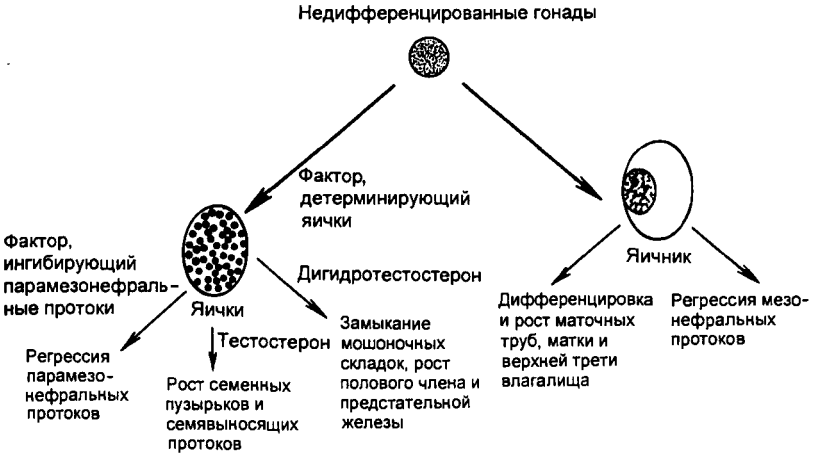


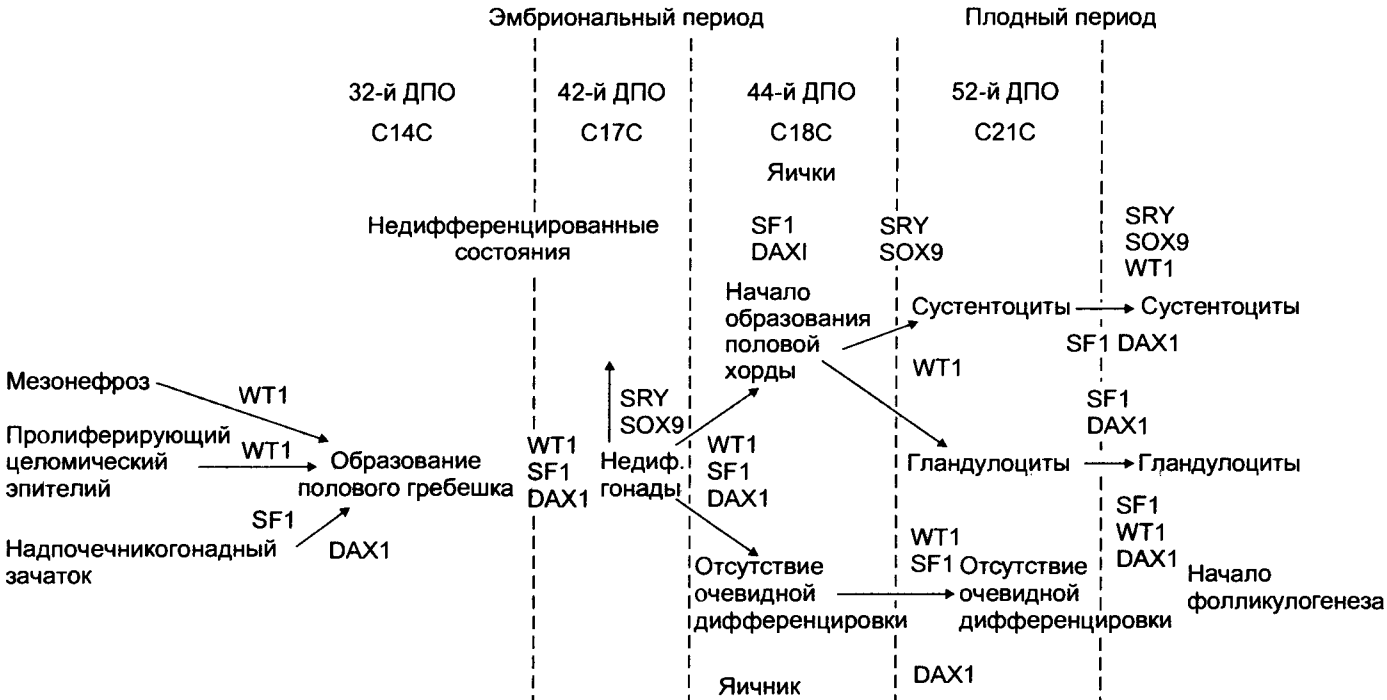
Рис. 5.7. Дифференцировка пола.

Эмбриональные гонады могут дифференцироваться в яички и яичники. Если эмбриональные гонады находятся у плода мужского пола, то ген *SRY*, локализованный в *Y* хромосоме, продуцирует фактор, детерминирующий дифференцировку эмбриональных яичек. Эмбриональные яички секретируют гормоны, определяющие развитие мужских половых органов. В отсутствие гена *SRY* эмбриональные гонады дифференцируются в яичник (из: *Oster H.* Sex determination: lessons from families and embryos/Clin.Genet. — 2001. — Vol. 59. — P. 207—215).

щие протоки. При отсутствии сигнала тестостерона эти протоки регрессируют, а парамезонефральные протоки дифференцируются в матку, маточные трубы и верхнюю треть вагины. У эмбрионов мужского пола сустентоциты яичек секретируют гормон — фактор ингибиции парамезонефральных протоков, который вызывает регресс этих протоков (рис. 5.7).

Ген *SRY* экспрессируется в половом гребешке в момент индукции дифференциации яичек. В случае делеций или иных мутаций в гене *SRY* яички не дифференцируются. Продукт гена *SRY* является, вероятно, ядерным фактором транскрипции, связывая белки, модулирующие транскрипцию. Белок *SRY* содержит *HMG*-бокс, который связывается с консенсусной последовательностью ААТААЦ ДНК. Примерно у 20 % 46,*XX*-мужчин ген *SRY* не обнаруживают, что позволяет предположить его неабсолютную обязательность для мужской дифференциации пола.

Установлено, что, кроме гена *SRY*, несколько аутосомных генов играют определенную роль в мужской дифференциации пола. Один из них — ген супрессор опухоли Вильмса, кодирует фактор транскрипции, связывающийся со специфи-


Эмбриональный период
Плодный период
32-й ДПО
C14C
42-й ДПО
C17C
44-й ДПО
C18C
52-й ДПО
C21C
Яички
Недифференцированные состояния
SF1
DAXI
SRY
SOX9
SRY
SOX9
WT1
Начало образования половой хорды
Сустентоциты
Сустентоциты
SF1 DAX1
WT1
Мезонефроз
WT1
Пролиферирующий целомический эпителий
WT1
Образование полового гребешка
SF1
Надпочечникогонадный зачаток
DAX1
WT1
SF1
DAX1
SRY
SOX9
Недиф. гонады
WT1
SF1
DAX1
SF1
DAX1
Гландулоциты
Гландулоциты
SF1
WT1
DAX1
WT1
SF1
Отсутствие очевидной дифференцировки
Отсутствие очевидной дифференцировки
Начало фолликулогенеза
Яичник
DAX1

ческими ДНК-последовательностями. Точковые мутации в этом гене иногда приводят к формированию гонадно противоположного пола. Второй ген такого же типа — *SOX9*. Белок, кодируемый этим геном, также содержит *HMG*-бокс. Мутации в гене *SOX9* вызывают кампомелическую дисплазию, при которой у индивидуумов 46,*XY* фенотипически развивается женский пол. Стероидогенный фактор 1 (*SF1*), кодируемый соответствующим геном, является фактором транскрипции, регулирующим экспрессию ряда генов, которые участвуют в продукции стероидных гормонов и мужской половой дифференциации. Показано, что гемизиготная мутация в этом гене ассоциирует с надпочечниковой недостаточностью и гонадным дисгенезом у лиц с кариотипом 46,*XY*. Ген *MIS*, картированный в области *19p13*, отвечает за синтез фактора, ингибирующего парамезонефральные протоки. Мутации в этом гене ведут к проявлениям синдрома персистенции указанных протоков. Экспрессия *MIS* регулируется продуктами генов *SOX9* и *SF1*.

Для нормального развития гонад необходимы также *X*-хромосомные локусы. У некоторых лиц с гонадным дисгенезом 46,*XY* наблюдалась дупликация области *Xp21*. В этой области находится ген *DAX1*, белок которого функционирует как транскрипционный фактор. Еще один ген в хромосоме *X* — *XH2*, играет не вполне выясненную роль в дифференцировке яичек. Он кодирует фермент геликазу, которая расплетает ДНК, делая ее доступной для транскрипционных факторов.

Рис. 5.8. Экспрессия генов, определяющих пол во время развития плода у человека.

Вверху показаны стадии дифференциации гонад. Ген хромосомы *Y*, определяющий пол, названный *SRY*, экспрессируется в половом гребешке в момент индукции дифференциации яичек. Продукт гена *SRY* (фактор, детерминирующий яички), вероятно, является ядерным фактором транскрипции, связывая белки, модулирующие транскрипцию. Еще несколько аутосомных генов играют определенную роль в мужской дифференциации пола. Один из них — ген-супрессор опухоли Вильмса, который кодирует фактор транскрипции, связывающийся со специфическими ДНК-последовательностями (*WT1*). Второй ген такого же типа — *SOX9*. Он контролирует синтез белка, который называется *SRY*-подобным белком 9, содержащим *HMG*-бокс. Стероидогенный фактор *1(SF1)* является фактором транскрипции, регулирующим экспрессию ряда генов, которые участвуют в продукции стероидных гормонов и мужской половой дифференциации. Для нормального развития необходимы также *X*-хромосомные локусы. К ним относятся ген *DAX1* (дозозависимая инверсия пола, врожденная гипоплазия надпочечников и хромосома *X* и ген *XH2*). Ген *XH2* кодирует геликазу, которая раскручивает ДНК, делая ее доступной для транскрипционных факторов. Несколько детерминирующих генов взаимодействуют, регулируя экспрессию гена антимюллерова гормона (*MIS* или *MIF*). К ним относятся *SOX9* и *SF1* (из: *Oster H.* Sex determination: lessons from families and embryos/Clin. Genet. — 2001. — Vol. 59. — P. 207—215). ДПО — дни после оплодотворения; СХХС — стадии такого-то числа сомитов.

Нет сомнений в том, что современные представления о генетическом контроле становления пола далеко не полные. Это относится не только к тому, какие гены вовлечены в данный процесс, но и к тому, на каких стадиях развития и в каких тканях эти гены проявляются. На примере генетического контроля определения пола мы сталкиваемся с некоторыми кардинальными проблемами генетики развития — ткане- и времяспецифичности действия генов. При образовании полового гребешка из мезонефроса и целомического эпителия в соответствующих тканях обнаружена активность гена *WT1*, а в зачатке надпочечника, который также имеет отношение к образованию полового гребешка, — генов *SF1* и *DAX1*. Половой гребешок формирует недифференцированные гонады при участии тех же генов. В предшественниках половых клеток эмбриона мужского пола резко возрастает активность генов *SRY* и *SOX9*. Практически все перечисленные гены и еще ген *MIS* активны в сустентоцитах, а гены *SF1* и *DAX1* — в гландулоцитах. В то же время у женского эмбриона вплоть до плодного периода гонады остаются недифференцированными, хотя в них обнаруживают активность генов *WT1*, *SF1* и *DAX1* (рис. 5.8).

5.9. ПРИМЕРЫ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В этом разделе мы приведем в табличной форме примеры для некоторых групп наследственных менделирующих заболеваний, успешного изучения их молекулярно-генетической природы. В таблицы включены преимущественно заболевания, гены которых клонированы и известны белок или полипептидная цепь, структуры которых определяются соответствующим геном. Это далеко не все менделирующие наследственные заболевания, гены которых клонированы. Таких заболеваний уже насчитывается больше тысячи, их число увеличивается очень быстрыми темпами. Однако даже те данные, которые будут приведены в этой главе, показывают, насколько глубоко современный врач должен знать биологическую основу жизнедеятельности человека, чтобы он мог представить себе, как формируется патогенез заболеваний на молекулярном уровне.

5.9.1. Наследственные болезни обмена веществ

Наследственные болезни обмена веществ являются предметом одного из разделов биохимической генетики человека, которую можно рассматривать как генетическую основу всех метаболических превращений, осуществляемых в организме

человека. Поскольку, однако, этот учебник посвящен проблемам медицинской генетики, то мы сочли целесообразным ограничиться рассмотрением только наследственных болезней обмена веществ.

В главе, посвященной истории медицинской генетики, указывалось, что одним из выдающихся моментов этой истории было открытие А.Гэрродом в начале XX в. биохимической природы наследственных болезней обмена веществ, которые сам Гэррод назвал врожденными ошибками метаболизма.

Долгое время к указанным болезням относили только такие нарушения метаболизма, которые были связаны с недостаточностью ферментов, т.е. в полном согласии с гипотезой Бидла и Тэтума «один ген — один фермент». Однако позднее, когда эта гипотеза претерпела определенную эволюцию, связанную с более точным определением функции генов, в число наследственных болезней обмена стали включать также и другие наследственные болезни, обусловленные недостаточностью структурных, транспортных белков, белков каналов и рецепторов, белков иммунной защиты и т.д. При таком подходе бóльшая часть моногенных, или менделирующих, наследственных болезней оказывается включенной в наследственные болезни обмена веществ. Однако это делается не совсем последовательно. В результате одни авторы считают, что известно 200—300 наследственных болезней обмена веществ, а другие полагают, что к настоящему времени уже описано более 600 таких болезней.

Изучение наследственных болезней обмена веществ оказалось полезным не только с чисто медицинской позиции, поскольку были расшифрованы биохимические и молекулярные основы патогенеза соответствующих заболеваний, но и с общебиологических позиций, так как при этом выявлялись и уточнялись особенности метаболических путей и их отдельных звеньев у человека. Представление о разнообразии наследственных болезней обмена веществ дает табл. 5.7.

5.9.2. Наследственные формы тугоухости

Тугоухость считается распространенным заболеванием во всех популяциях человека. По данным разных авторов, она встречается с частотой 1 на 1000 новорожденных, причем примерно половина от этой частоты приходится на наследственные формы тугоухости. Последние включают изолированную тугоухость, которая составляет около 70 % всей наследственной тугоухости, и тугоухость, входящую в состав синдромов, — 30 % наследственной тугоухости. Изолированная наследственная тугоухость может быть подразделена на ауто-

Таблица 5.7. **Некоторые наследственные болезни обмена веществ у человека (АД — аутосомно-доминантное, АР — аутосомно-рецессивное, *ХД* — *Х*-сцепленное доминантное, *ХР* — *Х*-сцепленное рецессивное наследование)**

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, локализация	Измененный фермент	Клинические симптомы
Нарушения обмена аминокислот			
Фенилкетонурия I (261600)	АР, *PAH, 12q21-qter*	Фенилаланин-гидроксилаза	Умственная отсталость, эписиндром, экзема, мышиный запах от больного
Фенилкетонурия II (261630)	АР, *DHPR, 4p15.3*	Дигидроптеридинредуктаза	Идиотия, гипотония, спастика, миоклонии, на рентгенограмме прогрессирующая кальцификация базальных ганглиев
Гомоцистинурия (236200)	АР, *CBS, 21q22.3*	Цистатион-β-синтетаза	Скелетные аномалии, умственная отсталость, подвывих хрусталика
Алкаптонурия (203500)	АР, *HGO, 3q25-26*	Оксидаза гомогентезиновой кислоты	Артриты
Болезнь, при которой моча имеет запах кленового сиропа (248600)	АР, *BCKD, 19q13.1*	Декарбоксилаза α-кетокислот с разветвленной цепью	Умственная отсталость, задержка роста, рвота, летаргия, судороги
Аргининемия (207800)	АР, *ARG, 6q23*	Аргиназа	Умственная отсталость, спастический тетрапарез, атаксия, эписиндром, микроцефалия
Цитруллинурия (215700)	АР, *ASS, 9*	Аргининосукцинатсинтетаза	Рвота, диарея, психомоторная задержка, инсомния, летаргия, судороги, психоз
Гиперорнитинемия — гипераммониемия — гомоцитруллинурия (238970)	АР, *HHH, 13q*	Орнитинтранслоказа	Умственная отсталость, спастический парапарез, судороги, миоклонус-эпилепсия, пирамидные знаки, депигментация сетчатки, эпизодическая рвота

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, локализация	Измененный фермент	Клинические симптомы
Глицинемия кетотическая, тип 1 (232000)	АР, *PCC, 13q32*	Митохондриальнаяпропионил-CoA-карбоксилаза	Летаргия, умственная отсталость, рвота, непереносимость белка, кетоз
Тирозинемия, тип 1 (276700)	АР, *FAH, 15q23-25*	Фумарилацетоацетаза	Рахит, гепатоспленомегалия, цирроз печени, рвота, диарея, неврологическая симптоматика, кровоточивость
Глазокожный альбинизм (203100)	АР, *TYR, 11q14-q21*	Тирозиназа	Отсутствие пигментации кожи, волос, радужной оболочки, нистагм
Нарушения обмена углеводов			
Галактоземия (230400)	АР, *GALT, 2q11 q14*	Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза	Катаракта, умственная отсталость, цирроз печени
Наследственная непереносимость фруктозы (229600)	АР, *ALDA, 9q21.3-22.2*	Фруктозо-1-фосфатальдолаза	Затруднения глотания, рвота, желтуха, судороги, цирроз, отвращение к фруктам и сладостям
Непереносимость дисахаридов, тип 1 (222900)	АР, *SI, 3q25-26*	Сахарозоизомераза	Мальабсорбция, диарея, почечнокаменная болезнь
Фруктозурия (229800)	АР, *GCKR, 2p23.3-p23.2*	Кетогексокиназа	Клинически бессимптомное состояние
Болезнь накопления гликогена, тип 1 (болезнь Гирке) (232200)	АР, *G6PT, 17q21*	Глюкозо-6-фосфатаза	Гепатомегалия, гипогликемия, задержка роста, аденома печени, ксантомы
Болезнь накопления гликогена, тип 2 (болезнь Помпе) (232300)	АР, *GAA, 17q25.2-25.3*	Лизосомальная α-1,4-глюкозидаза	Мышечная слабость, сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, аневризмы мозговых артерий
Болезнь накопления гликогена, тип 3 (болезнь Кори) (232400)	АР, *AGL, 1p21*	Амило-1,6-глюкозидаза	Гепатомегалия, гипогликемия, мышечная слабость, эпистаксис, кровоточивость

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, локализация	Измененный фермент	Клинические симптомы
Болезнь накопления гликогена, тип 4 (болезнь Андерсона) (232500)	АР, *GBE, 3*	Фермент, расщепляющий гликоген	Печеночная недостаточность, портальная гипертензия, мышечная дистрофия поясно-конечностная, кардиомиопатия
Болезнь накопления гликогена, тип 5 (синдром Мак-Ардла) (232600)	АР, *PYGM, 11q13*	Мышечная фосфорилаза	Мышечные крампи, мышечная слабость, рабдомиолиз
Лизосомные болезни накопления			
Мукополисахаридозы			
Мукополисахаридоз, тип I (синдром Гурлера) (252800)	*AP, IDA, 4p16.3*	α-L-идуронидаза	Умственная отсталость, карликовость, скелетные аномалии, гепатоспленомегалия, помутнение роговицы
Мукополисахаридоз, тип II (синдром Хантера) (309900)	XP, *IDS, Xq27.3-28*	Идуронатсульфатсульфатаза	Умственная отсталость, карликовость, скелетные аномалии, гепатоспленомегалия
Мукополисахаридоз, тип III (болезнь Санфилиппо, 4-го типа) (252900, 252920, 252930, 252940)	АР, *HSS,* GNS	1. Гепаран-S-сульфаминидаза 2. α-D-глюкозаминидаза 3. Ацетил- CoA-глюкозаминидин-N-ацетилтрансфераза 4. N-ацетилглюкозамин-6-сульфатсульфатаза	Умственная отсталость, гепатомегалия, иногда грубые черты лица, умеренная карликовость
Мукополисахаридоз, тип IV (болезнь Моркио 2-го типа) (230500)	АР, *GALNS, 16q24.3, GLBI, 3p21.3*	1. Галактозамин-6-сульфатсульфатаза 2. β-Галактозидаза	Карликовость, скелетные аномалии, помутнение роговицы, тугоухость
Мукополисахаридоз, тип VI (синдром Лами—Маротo 2-го типа (253200)	АР, *ARSB, 5q13.3*	1. Арилсульфатаза B 2. N-ацетилгалактозамин-α-4-сульфатсульфатаза	Скелетные аномалии, гепатоспленомегалия, сердечные нарушения, помутнение роговицы

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, локализация	Измененный фермент	Клинические симптомы
Мукополисахаридоз, тип VII (синдром Слая) (253220)	АР, *GUSB, 7q21.11*	β-Глюкуронидаза	Скелетные аномалии, грубые черты лица, помутнение роговицы, гепатоспленомегалия
Мукополисахаридоз, тип VIII (253230)	АР	Глюкозамин-6-сульфатсульфатаза	Карликовость, умственная отсталость, гирсутизм, гепатомегалия
С ф и н г о л и п и д о з ы			
Болезнь Нимана—Пика (257200)	АР, *ASM, 11p15.4-p15.1*	Сфингомиелиназа	Умственная отсталость, спастичность, судороги, гепатоспленомегалия, желтуха, асцит, симптом «вишневой косточки» на глазном дне, помутнение роговицы, узелковая ксантома, анемия, ИБС, интерстициальная инфильтрация легких
Тея—Сакса болезнь (272800)	АР, *GBA, 1q21-q31*	Гексозаминидаза А	Гипотония, сменяется гипертонусом, апатия, задержка психомоторного развития, судороги, параличи, деменция, слепота, симптом «вишневой косточки» на глазном дне, начало в раннем детском возрасте, лабораторно — накопление GM2-ганглиозида, смерть обычно до 5-летнего возраста
Болезнь Гоше, тип 1 (230800)	АР, *GBA, 1q21-q31*	Глюкоцереброзидаза	Основными симптомами являются гематологические нарушения — спленомегалия, тромбоцитопения, скелетная патология — остеолиз, остеонекрозы, патологические переломы, асептический некроз

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, локализация	Измененный фермент	Клинические симптомы
			головки бедра, гиперпигментация кожи, миоклонические подергивания, судороги
Болезнь Гоше, тип II (230900)	АР, *GBA, 1q21-q31*	Глюкоцереброзидаза	Гепатоспленомегалия, дисфагия, поражения костной системы, гипертонус, псевдобульбарные параличи, задержка развития, «коллодиевая» кожа
Фукозидоз (230000)	АР, *FUCA, 1p34*	α-Фукозидаза	Грубые черты лица, спондилометафизоэпифизарная дисплазия, гепатоспленомегалия, умственная отсталость, ангиокератома, ангидроз
α-Маннозидоз (248500)	АР, *MAN, 19p13.2*	α-Маннозидаза	Рвота, гепатоспленомегалия, большая голова, грубые черты лица, плоский нос, большие уши, макроглоссия, гипертрофия десен, тугоухость, помутнение роговицы, крупные кисти и стопы, множественный дизостоз, деформация грудной клетки, поясничный горб, изогнутые бедренные кости, панцитопения, гипогаммаглобулинемия, умственная отсталость
β-Маннозидоз (248510)	АР, *MANB, 4*	β-Маннозидаза	Грубые черты лица, тугоухость, умеренные изменения скелета, умственная отсталость, ангиокератома гениталий
Аспартилгюкозаминурия (208400)	АР, *AGA, 4q23-q27*	Аспартилглюкозаминидаза	Тяжелая умственная отсталость, миоклонические судороги,

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, локализация	Измененный фермент	Клинические симптомы
			миокардиопатия, грубые черты лица, широкий нос, короткая шея, сколиоз, диарея, макроорхизм, ангиокератома, скелетные аномалии
Нарушения метаболизма пуринов и пиримидинов			
Болезнь Леша—Найяна (308000)	XP, *HGPRT, Xq27*	Гипоксантин-фосфорибозилтрансфераза	Умственная отсталость, самоувечья, гиперкинезы, церебральный паралич
Недостаточность аденозиндезаминазы (102700)	АР, *ADA, 20ql3.11*	Аденозиндезаминаза	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, скелетные дисплазии, гепатоспленомегалия, тромбопеническая пурпура
Недостаточность пуриннуклеозидфосфорилазы (164050)	АД, *PN, 14q11.2*	Пуриннуклеозидфосфорилаза	Нарушение функции Т-клеток, спастический тетрапарез, пирамидные знаки, лимфопения, злокачественная пурпура
Наследственная оротовая ацидурия I (258900, 258920)	АР, *UMPS, 3cen-q21*	1. Уридинмонофосфатсинтетаза, оротатфосфорибозилтрансфераза 2. Оротидин 5'-фосфатдекарбоксилаза	Задержка психомоторного развития, мегалобластная анемия, не поддающаяся лечению большими дозами витамина B_{12}, дефект клеточного иммунитета
Нарушения метаболизма липидов			
Абеталипопротеинемия (200100)	АР, *MTP*	Микросомальный белок переноса триглицеридов	Ретинопатия, целиакия, атаксия, акантоцитоз
Болезнь острова Танжер (136120)	АД, *LCAT, 16*	Альфалектин: холестеринацилтрансфераза	Помутнение роговицы
Болезнь Норума (245900)	АР, *LCAT, 16*	Альфалектин: холестеринацилтрансфераза	Помутнение роговицы, анемия, почечная недостаточность

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, локализация	Измененный фермент	Клинические симптомы
Недостаточность среднецепочечной ацил-CoA-дегидрогеназы (201450)	АР, *MCADH, 1p31*	Среднецепочечная ацил-CoA-дегидрогеназа	Летаргия, рвота, жировое перерождение печени
Недостаточность длинноцепочечной ацил-CoA-дегидрогеназы (201460)	АР, *ACADL, 2q34-q35*	Ацил-CoA-дегидрогеназа длинных цепей	Гепато-, кардиомегалия, легочно-сердечная недостаточность
Семейная гипобеталипопротеинемия (107730)	АД, *APOB, 2p24-p23*	Аполипопротеин В 100	Прогрессирующая демиелинизация ЦНС, нарушение походки, ишемическая болезнь сердца, акантоцитоз эритроцитов
Семейная гиперхолестеринемия (143890)	АД, *LDLR, 19p13.2-p13.12*	Рецептор липопротеинов низкой плотности	Ранняя ишемическая болезнь сердца, ксантоматоз сухожилий, дуга на роговице
Нарушения метаболизма порфиринов			
Острая интермиттирующая порфирия (176000)	АД, *PBGD, 11q24.1-q24.2*	Уропорфириноген-I-синтетаза	Полинейропатия, боли в животе, острый психоз, параличи, судороги, парестезии, приступы провоцируются барбитуратами, сульфонамидами, приемом алкоголя
Наследственная копропорфирия (121300)	АД, *CPO, 3q12*	Копропорфириногеноксидаза	Гепатоспленомегалия, боли в животе, острый психоз, судороги, фоточувствительность кожных покровов, гемолитическая анемия
Смешанная порфирия (176200)	АД, *PPOX, 1q21-q23*	Протопорфириногеноксидаза	Полинейропатия, боли в животе, острый психоз, параличи, фоточувствительность кожных покровов, гиперпигментация, гипертрихоз

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, локализация	Измененный фермент	Клинические симптомы
Эритропоэтическая порфирия (177000)	АД, *FECH, 18q21.3*	Феррохелатаза	Поражение печени, фоточувствительность кожных покровов, гемолитическая анемия, полинейропатия
Нарушения метаболизма органических кислот			
Метилмалоновая ацидемия (251000, 251100)	АР, *MUT, 6p21.2p12*	Метилмалонил-CoA-мутаза Аденозинкобаламин-cblA	Летаргия, психомоторная задержка, судороги, тетрапарез, остеопороз
Пропионовая ацидемия (232000)	АР, *PCCA, 13q32*	Пропионил-CoA-карбоксилаза	Затруднения при глотании, рвота, ацидоз, гипогликемия, летаргия, умственная отсталость, тромбоцитопения, гипогаммаглобулинемия
Метилмалоновая ацидурия (251120)	АР, *MM CoA*	Метилмалонил-CoA-рацемаза	Психомоторная задержка, судороги, тетрапарез, дистония, задержка роста, остеопороз, тромбоцитопения
Пероксисомные болезни			
Синдром Цельвегера (214100)	АР, *7q11.23, 8q21.1, 12, 6p21.1*	Пероксин 1, Пероксин 2, Пероксин 5, Пероксин 6	Пренатальная задержка роста, признаки лицевого дизморфизма, катаракта, пигментная ретинопатия, гепатомегалия, умственная отсталость, поликистоз почек
Адренолейкодистрофия (300100)	ХР, *ALD, Xq28*	Лигноцероил-CoA-лигаза	Умственная отсталость, слепота, глухота, спастическая параплегия, периферическая нейропатия, гипогонадизм, гиперпигментация, недостаточность надпочечников

Продолжение табл. 5.7

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, локализация	Измененный фермент	Клинические симптомы
Болезнь Рефсума (266500)	АР	Оксидаза фитановой кислоты	Пигментный ретинит, глухота, ихтиоз, мозжечковая атаксия, множественная эпифизарная дисплазия
Нарушения метаболизма меди			
Болезнь Вильсона—Коновалова (277900)	АР, *WD, 13q14-q21*	АТРаза, Cu^{2+}-транспортирующего белка	Гепатоспленомегалия, цирроз печени, тремор, дисфагия, деменция, судороги, кольцо Кайзера — Флейшера, гемолитическая анемия
Болезнь Менкеса (309400)	ХР, *MNK, Xq12-q13.3*	АТРаза, Cu^{2+}-транспортирующего белка	Внутриутробная задержка роста, микроцефалия, умственная отсталость, скрученные волосы, мозжечковая дегенерация, спастическая диплегия
Нарушения метаболизма цинка			
Наследственный энтеропатический акродерматит (201100)	АР	Сывороточная щелочная фосфатаза (?)	Тотальная алопеция, отсутствие тимуса, диарея, акродерматит, отсутствие бровей и ресниц
Нарушения белков транспортных систем			
Цистинурия (220100)	АР, *SLC3A1, 2p16.3*	Белок-транспортер аминокислот	Мочекаменная болезнь, риск поражения ЦНС
Цистиноз (219800)	АР, *17p*	Лизосомальный белок-транспортер цистина	Почечная недостаточность, гипопаратиреоз, кристаллы цистина в роговице, миопатия

сомно-рецессивную (почти 80 %), аутосомно-доминантную (около 20 %), *X*-сцепленную (около 1 %) и обусловленную митохондриальным наследованием (около 1 %). Как правило, изолированная наследственная тугоухость — это нейро-

сенсорная тугоухость. Аутосомно-рецессивная тугоухость обычно бывает врожденной и высоких степеней. Напротив, среди доминантных форм тугоухости немало прогрессирующих состояний, которые начинаются в детстве или даже позже.

В последние годы достигнуты заметные успехи в идентификации генов изолированной тугоухости, а также в их клонировании. Всего известно почти 80 локусов изолированной тугоухости, в том числе 40 локусов аутосомно-доминантной, 30 локусов аутосомно-рецессивной и 7 локусов *X*-сцепленной рецессивной тугоухости; 26 из этих локусов идентифицировано, т.е. они картированы и клонированы. Кроме того, идентифицировано более 30 генов наследственных синдромов, куда тугоухость входит как составная часть, а также 5 митохондриальных генов, мутации в которых ассоциируют с тугоухостью.

В целом ряде случаев установлено, что гены, обусловливающие тугоухость, контролируют синтез белков, которые обнаруживают в разных структурах улитки, таких как волосковые клетки (гены миозинов 6, 7А и 15), внеклеточный матрикс (гены коллагенов, ушерина, α-текторина и др.), или ответственны за поддержание ионного гомеостаза эндолимфы (ген коннексина 26, гены калиевых каналов). Установлено, что тугоухость может быть обусловлена также мутациями в генах, контролирующих факторы транскрипции. Наконец, следует заметить, что функция некоторых белков, контролируемых генами тугоухости, пока неизвестна. В табл. 5.8 представлены некоторые формы изолированной тугоухости, а также тугоухости, входящей в состав разнообразных наследственных синдромов.

Таблица 5.8. **Примеры наследственной тугоухости изолированной и входящей в состав различных синдромов (сокращения типов наследования, как и в табл. 5.7. Сокращения, принятые для обозначения изолированной тугоухости: доминантные гены — *DFNA*, рецессивные — *DFNB*, *X*-сцепленные — *DFN*, *см.* также табл. 5.9 и 5.10)**

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования гена, его локализация	Белок	Клинические симптомы
Изолированная аутосомно-доминантная нейросенсорная тугоухость, *DFNA1* (124900)	АД, *DIAPH1, 5q31*	Белок «diaphanous»	Прогрессирующая нейросенсорная тугоухость к низким частотам с началом в детстве

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования гена, его локализация	Белок	Клинические симптомы
Изолированная аутосомно-доминантная нейросенсорная тугоухость, *DFNA2* (600101)	АД, *KCNO4, 1p34, GJB3, 1p35.1*	Калиевый канал Коннексин 31	Прогрессирующая нейросенсорная тугоухость с началом в 20—30 лет
Изолированная аутосомно-доминантная нейросенсорная тугоухость, *DFNA3* (601544)	АД, *GJB2, 13q12*	Коннексин 26	Доминантная нейросенсорная тугоухость
Изолированные аутосомные нейросенсорные тугоухости: *DFNA8* (601543), *DFNA12* (601842), *DFNB21* (603629)	АД, АР, *TECTA, 11q22—q24*	α-Текторин	Нейросенсорная тугоухость, глубокая врожденная при *DFNB21*
Изолированная нейросенсорная тугоухость, *DFNA9*(601369)	АД, *COCH, 14q12-q13*	Кохлин	Прогрессирующая изолированная нейросенсорная тугоухость
Изолированная аутосомно-доминантная нейросенсорная тугоухость, *DFNA13* (601868) Синдром Стиклера *STL2* (604841)	АД, *COL11A2, 6p21.3*	Коллаген II типа	Доминантная нейросенсорная тугоухость, расщелина неба, микрогнатия, артропатия, деформация грудной клетки
Изолированная аутосомно-рецессивная нейросенсорная тугоухость, *DFNB3* (600316)	АР, *MYO15, 17p11.2*	Миозин XV	Глубокая врожденная нейросенсорная тугоухость
Изолированная аутосомно-рецессивная нейросенсорная тугоухость, *DFNB1* (220290), *DFNB2* (600060) Синдром Ашера, тип 1В (276903)	АР, *MYO7A, 11q12.3-q21*	Миозин VIIA	Глубокая нейросенсорная тугоухость. Синдром Ашера характеризуется глубокой врожденной тугоухостью, вестибулярной арефлексией и пигментной дистрофией сетчатки, могут быть также умственная отсталость, атаксия, психозы

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования гена, его локализация	Белок	Клинические симптомы
Изолированная нейросенсорная тугоухость, *DFNB8* (601072) *DFNB10* (605316)	АР, *TMPRSS3, 21q22.3*	Серин-овая трансмембранная протеаза 3	Изолированная нейросенсорная тугоухость с началом в детстве
Изолированная нейросенсорная тугоухость, *DFNB9* (601071)	АР, *OTOF, 2p22-23*	Отоферлин	Изолированная нейросенсорная тугоухость
Синдром MELAS (540000)	Митохондриальное, *тРНК-лей*	тРНК-лей	Митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочно-кислый ацидоз, инсультоподобные состояния, тугоухость
Синдром MERRF (545000)	Митохондриальное, *тРНК-лиз*	тРНК-лиз	Миоклонус-эпилепсия, нейросенсорная тугоухость, рваные красные мышечные волокна
Митохондриальная тугоухость (221745)	АР, митохондриальное, *12S рРНК*	12S рРНК	Прогрессирующая нейросенсорная тугоухость с началом в младенчестве
Нейросенсорная тугоухость (590080)	Митохондриальное, *тРНК-сер*	тРНК-сер	Синдром, в котором сочетаются симптомы синдромов MELAS и MERRF
Несовершенный остеогенез (166200)	АД, *COL1A2*	Коллаген I типа	Кондуктивная и/или нейросенсорная тугоухость в юношеском возрасте, голубые склеры, множественные переломы, сколиоз, деформация грудной клетки, пролапс митрального клапана
Синдром Альпорта (203780)	АР, *COL4A3, COL4A4*	Коллаген IV типа	Тугоухость, нефрит, гематурия, почечная недостаточность
Синдром Ваарденбурга, тип II (193510)	АД, *MITF, 3p14.1-12.3*	Фактор транскрипции, ассоциированный с микрофтальмией	Нейросенсорная тугоухость, белая прядь волос на лбу, гетерохромия радужек, альбинотичное глазное дно, расщелина губы/неба, иногда болезнь Гиршпрунга

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования гена, его локализация	Белок	Клинические симптомы
Синдром Ваарденбурга, тип IV (277580)	АР, *SOX10*	Фактор транскрипции	Белая прядь волос на лбу, изохромия радужек, микроколон, иногда тугоухость
Синдром прогрессирующей тугоухости со слепотой и дистонией (304700)	ХР, *DDP, Xq22*	Белок глухоты/дистонии с неизвестной функцией	Прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, снижение остроты зрения и сужение зрительных полей, дистония
Синдром Пендреда (274600) Нейросенсорная тугоухость, DFNB4 (600791)	АР, *PDS, 7q31, 7q21-34*	Пендрин (транспортер хлорида/йодида)	Врожденная нейросенсорная тугоухость, компенсированный гипотиреоз, зоб, иногда умственная отсталость. Нейросенсорная тугоухость
Синдром Тричера—Коллинза (154500)	АД, *TCOF1, 5q32—q33.1*	Белок синдрома Тричера—Коллинза	Кондуктивная тугоухость, микротия, антимонголоидный разрез глаз, отсутствие ресниц, гипоплазия нижней челюсти
Нейросенсорная тугоухость (304400)	ХР, *POU3F4, Xq21.1*	Фактор транскрипции 4	Смешанная форма тугоухости, фиксация стремячка
Синдром Ашера, тип 1С (605242) Нейросенсорная тугоухость DFNB18 (276904)	АР, *USHIC, DFNB18, 11p15.1*	Гармонин	Врожденная нейросенсорная тугоухость, пигментная дистрофия сетчатки, вестибулярная дисфункция. Изолированная нейросенсорная тугоухость
Синдром Ашера, тип 3 (276902)	АР, *WFS1, 4p16*	Вольфрамин	Прогрессирующая тугоухость, пигментная дистрофия сетчатки, катаракта, умственная отсталость
Синдром Вольфрама (606201)			Сахарный диабет, несахарный диабет, атрофия зрительных нервов, прогрессирующая тугоухость, судороги, умственная отсталость, мегалобластная анемия

Изучение молекулярно-генетической природы наследственных форм тугоухости, как, впрочем, и других наследственных заболеваний, позволило обнаружить феномен, который прежде только предполагался. Это выявление в одном гене мутаций, часть из которых обусловливают доминантный, а другие — рецессивный тип наследования тугоухости. Найдены также примеры, когда мутации одного гена являются причиной аутосомно-рецессивного и митохондриального наследования фенотипов, проявляющихся тугоухостью.

Поражает высокая степень генетической гетерогенности клинически однообразного фенотипа. Изолированная доминантная или рецессивная и *X*-сцепленная тугоухость обусловлена мутациями разных генов, не говоря уже о том, что в каждом гене возможно большое число разных мутационных событий, приводящих к развитию примерно клинически однородной тугоухости (локусная и аллельная генетическая гетерогенность). Генетическая гетерогенность проявляется также в том, что мутации в одном гене могут давать клинически разные фенотипы. Понимание природы разных проявлений генетической гетерогенности может быть достигнуто только тогда, когда наши представления о механизмах молекулярно-биологического, биохимического и физиологического действия и взаимодействия белков, синтез которых контролируется отдельными генами, будут значительно более полными, чем в настоящее время.

5.9.3. Наследственные глазные болезни

Среди всей глазной патологии наследственно обусловленные формы занимают почти 50 %. В основном наследственные глазные болезни представлены просто наследующимися формами: аутосомно-доминантные глазные болезни составляют 20 %, аутосомно-рецессивные — 17 %, *X*-сцепленные — 5 % и мультифакториальные глазные болезни — 8 % глазной патологии. Приобретенные заболевания составляют остальные 50 %, и по времени возникновения распределяются следующим образом: формирующиеся пренатально — 6 %, перинатально — 33 %, постнатально — 11 %.

Популяционная частота нарушений зрения, проявляющихся с детства, составляет 1:2000, и, следовательно, моногенные заболевания встречаются примерно с частотой 1:4000 новорожденных. В целом общий вклад менделевских форм сенсорных нарушений в раннем возрасте составляет примерно 0,75:1000 (почти 50 % из которых нарушение зрения), что равно заметной доле от частоты всех менделирующих глазных болезней (5—7:1000). Эти нарушения обусловлены влиянием очень большого числа различных мутантных ге-

нов, обладающих широким плейотропным (множественным) действием. Возможно, что более 10 % человеческой популяции являются гетерозиготными носителями одного из генов рецессивных глазных нарушений, проявляющихся с детства. Клинически различают наследственные глазные болезни, связанные с эмбриональным нарушением развития глаза, такие, как микрофтальмия или анофтальмия, обусловленные поражением роговицы (помутнения и дистрофии роговицы) и радужной оболочки (аниридия, гетерохромия), хрусталика (катаракты, подвывих), стекловидного тела, сетчатки и сосудистой оболочки, а также зрительного нерва.

Только генов, нарушающих развитие и функционирование сетчатки, известно более 130, из них клонировано 86. Более подробно сведения о генах, вызывающих поражение сетчатки, будут приведены в табл. 9.1 и 9.2.

5.9.4. Наследственные остеохондродисплазии

Наследственные остеохондродисплазии представляют собой обширный класс наследственных болезней, при которых наблюдаются те или иные скелетные аномалии, как правило, имеющие системный тип поражения. Большинство остеохондродисплазий представляет собой редкие состояния, и, может быть, в силу этого классификация остеохондродисплазий достаточно часто пересматривается по мере накопления новых семейных случаев, позволяющих детализировать результаты клинических и параклинических исследований отдельных нозологических форм. Как и для рассмотренных ранее наследственных болезней обмена веществ, наследственных ретинопатий и наследственных форм тугоухости, последние 10 лет ознаменовались успехами в изучении молекулярной природы наследственных остеохондродисплазий, т.е. в картировании, клонировании генов этих заболеваний, а также в установлении структуры белков, кодируемых генами остеохондродисплазий.

Классификация наследственных остеохондродисплазий включает 32 группы заболеваний, таких как группа ахондроплазий, группа спондилодиспластических и перинатально летальных состояний, группа метатропной дисплазии, группа дисплазий с укорочением ребер, группа ателоостеогенеза и омодисплазии, группа диастрофической дисплазии, группа коллагенопатий II типа, группа коллагенопатий XI типа и т.д. В настоящее время такие группы выделяют на основании единой генетической причины, которая в то же время имеет различные клинические проявления. В табл. 5.9 приведены примеры остеохондродисплазий, гены которых успешно клонированы.

Таблица 5.9. **Наследственные остеохондродисплазии (сокращения см. в табл. 5.7 и 5.8)**

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок	Клинические симптомы
Группа ахондроплазии			
Танатафорная дисплазия, тип I (187600)	АД, *FGFR3, 4p16.3*	Рецептор фактора роста фибробластов 3	Выраженная задержка роста, короткие конечности, короткие ребра, узкая грудная клетка, череп по типу трилистника, укорочение тел позвонков, искривление бедренных костей
Танатафорная дисплазия, тип I (187601)	АД, *FGFR3, 4p16.3*		Выраженная задержка роста, короткие конечности, череп по типу трилистника, укорочение тел позвонков
Ахондроплазия (100800)	АД, *FGFR3, 4p16.3*		Самая частая карликовость с укорочением конечностей. У больных наблюдается ризомелическое укорочение конечностей, выступающий лоб, гипоплазия средней части лица, выраженный поясничный лордоз, симптом «трезубца» на кистях рук
Гипохондроплазия (14600)	АД, *FGFR3, 4p16.3*		Умеренное укорочение конечностей, небольшое нависание лба, брахидактилия, умеренный лордоз, суженный спинномозговой канал
Группа диастрофических дисплазий			
Диастрофическая дисплазия (222600)	АР, *DTDST, 5q32—q33*	Белок — транспортер сульфата	Карликовость с укорочением конечностей, выявляемая с рождения, гипертрофия хряща ушной раковины, расщелина неба, кифоз, сколиоз, брахидактилия, косолапость
Ахондрогенез IB (600972)	АР, *DTDST, 5q32—q33*		Карликовость с укорочением конечностей, выявляемая с рождения, микромелия, тонкие ребра, недостаточная оссификация скелета

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок	Клинические симптомы
Ателостеогенез, тип II (256050)	АР, *DTDST, 5q32—q33*		Мертворожденность, micromелия, шейный кифоз, talipes equinovarus; удвоенные средние фаланги, пороки сердца, легочная недостаточность, трахеобронхомаляция
	Коллагенопатии, тип II		
Ахондрогенез, тип II (200610)	АР		Карликовость с укорочением конечностей с рождения, микромелия, тонкие ребра с частыми переломами, недостаточная оссификация позвоночника
Дисплазия Книста (156550)	АД, *COL2A1, 12q13.1-13.3*	Коллаген, тип II	Метатропная карликовость, макроцефалия, миопия, отслойка сетчатки, тугоухость, расщелина неба, узкие суставные щели
Врожденная спондилоэпифизарная дисплазия (183900)	АД, *COL2A1, 12q13.1-13.3*		Короткотуловищная карликовость, миопия, отслойка сетчатки, расщелина неба, платиспондилия, короткая шея, кифоз, сколиоз, лордоз, цервикальная миелопатия, умственная отсталость, деформация грудной клетки, нейросенсорная тугоухость, грыжи, недостаточная оссификация
Спондилоэпиметафизарная дисплазия (184250)	АД, *COL2A1, 12q13.1-13.3*		Выраженная карликовость, pectus carinatum, сколиоз, расщелина неба, отслойка сетчатки, гемангиома средней части лица, паховая грыжа, резкое укорочение конечностей, косолапость
Дисплазия Стиклера (108300)	АД, *COL2A1, 12q13.1-13.3*		Остеохондродисплазия, плоское лицо, миопия, отслойка сетчатки, тугоухость, расщелина неба, глоссоптоз, деформация позвоночника, эпифизарная дисплазия, артропатия, пролапс митрального клапана

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок	Клинические симптомы
		Коллагенопатии, тип XI	
Дисплазия Стиклера (18480)	АД, *COL11A2, 6p21.3*	Коллаген, тип XI	Остеохондродисплазия, плоское лицо, миопия, отслойка сетчатки, тугоухость, расщелина неба, глоссоптоз, деформация позвоночника, эпифизарная дисплазия, артропатия, пролапс митрального клапана
Отоспондило-мегаэпифизарная дисплазия (215150)	АР, *COL11A2, 6p21.3*		Прогрессирующая тугоухость, расщелина неба, седловидный нос, слияние карпальных костей
		Множественная эпифизарная дисплазия и псевдоахондроплазия	
Псевдоахондроплазия (177170)	АД, *COMP, 19p12-13.1*	Олигомерный белок хрящевого матрикса	Карликовость с укорочением конечностей, кифоз, поясничный лордоз, брахидактилия, ульнарная девиация кистей, ограничение разгибания в локтевых и тазобедренных суставах, genu valgum, шейная компрессионная миелопатия
Множественная эпифизарная дисплазия (132400)	АД, *COMP, 19p12-13.1*		Карликовость с укорочением конечностей, эпифизарная дисплазия, вывих бедра, брахидактилия, переразгибание пальцев
Множественная эпифизарная дисплазия (600969)	?, *COL9A2, 1p32.2-33*	Коллаген, тип IX	Множественная эпифизарная дисплазия с началом в детстве, умеренно низкий рост, скованность в коленных суставах, короткопалые кисти
		Точечная хондродисплазия	
Точечная хондродисплазия, ризомелический тип (215100)	АР, *PEX7, 4p16—p14*	Пероксин-7	Клиническая картина вариабельна. Может быть карликовость, выявляемая при рождении, а может быть умеренная задержка роста, редкие, жесткие волосы, эритродермия, гипоплазия костей носа,

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок	Клинические симптомы
			врожденная катаракта, контрактуры в суставах, симметричное укорочение проксимальных отделов конечностей, укорочение 4 метакарпальных костей, гипоплазия концевых фаланг. Рентгенологически — расщепление тел позвонков, изменение метафизов
Синдром Цельвегера — *см.* табл. 5.7			
Точечная хондродисплазия, тип Конради—Хюнерманна (302960)	*ХД, CPXD, Xq28*		Низкий рост, участки атрофии и гиперпигментации кожи, ихтиозиформный гиперкератоз, грубые волосы, алопеция. Точечная хондродисплазия, гипоплазия дистальных фаланг, тугоухость, умственная отсталость, ларингомаляция. Летальное заболевание для лиц мужского пола
Точечная хондродисплазия, брахителефалангеальный тип (302940)	*ХР, ARSE, Xp22.32*	Арилсульфатаза Е	Гипоплазия дистальных фаланг пальцев рук, умеренная низкорослость, лицевой дизморфизм. Рентгенологически — исчерченность эпифизов
Метафизарные дисплазии			
Метафизарная дисплазия, тип Янсена (156400)	АД, *PTHR, 3p22-p21.1*	Рецептор паратгормона	Карликовость с укорочением конечностей, склероз костей черепа, фронтоназальная гиперплазия, микрогнатия, тугоухость, атрезия хоан, кифосколиоз, маленькая грудная клетка, переломы ребер, сгибательные контрактуры в коленных и бедренных суставах, короткие пальцы, нарушение походки
Метафизарная дисплазия, тип Шмидта (156500)	АД, *COL10A1, 6q21—q22.3*	Коллаген, тип X	Карликовость с укорочением конечностей, нормальная голова и лицо, маленькая грудная клетка. Coxa vara, Genu varum

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок	Клинические симптомы
Недостаточность аденозиндезаминазы (102700)	АД, *ADA, 20q13.11*	Аденозиндезаминаза	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, скелетная дисплазия, недостаточность В- и Т-клеток, CD4-лимфопения, тромбоцитопеническая пурпура, астма, гепатоспленомегалия
Акромелия и акромелические дисплазии			
Акромелическая дисплазия Гребе (200700)	АР, *CDMP1, 20q11.2*	Морфогенетический белок 1, происходящий из хряща	Короткие конечности, брахидактилия, тонкие пальцы, полидактилия, гипоплазия малоберцовой и локтевой костей
Акромелическая дисплазия Хантера—Томпсона (201250)	АР, *CDMP1, 20q11.2*		Предплечья, кисти и стопы укорочены, луч изогнут и его головка подвывихнута, метакарпальные, метатарзальные кости и фаланги укорочены
Дисплазии с заметным вовлечением мембранозного скелета			
Клейдокраниальная дисплазия (119600)	АД, *CBFA1, 6p21*	α-Субъединица корового связывающего фактора	Умеренно низкий рост, брахицефалия, гипоплазия средней части лица, задержанное прорезывание молочных и постоянных зубов, Spina bifida occulta, гипоплазия ключиц, короткие ребра, вывих бедер, брахидактилия, сирингомиелия, открытые швы черепа
Дисплазия с изгибом костей			
Кампомелическая дисплазия (114290)	АД, *SOX9, 17q24.3-q25*	Белок SRY-бокс 9	Карликовость с укорочением конечностей, новорожденные обычно погибают, хрящевой череп уменьшен, гипертелоризм, микрогнатия, расщелина неба, гипоплазия легких, трахеи, бронхов, вывих бедер, кифосколиоз, отсутствие обонятельных нервов,

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок	Клинические симптомы
			11 пары ребер, умеренный изгиб бедра и большой берцовой кости, фенотипически женский пол при мужском кариотипе
Множественные дизостозы см. табл. 5.7, мукополисахаридозы и другие лизосомные болезни			
Дисплазии с уменьшенной плотностью костей			
Несовершенный остеогенез, тип I (166200, 166240)	АД, *COL1A1, 17q21. COL1A2, 17q22.1*	Проколлаген, тип I α-1 цепь Проколлаген, тип I α-2-цепь	Низкий рост в случае множественных переломов, вормиевы косточки, сколиоз, кифоз, деформация грудной клетки, двояковогнутые позвонки, гиперподвижность в суставах, голубые склеры, тугоухость, может быть несовершенный дентиногенез
Несовершенный остеогенез, тип II (166210, 166210)	АД, *COL1A1, 17q21. COL1A2, 17q22.1*	Проколлаген, тип I α-1-цепь Проколлаген, тип I α-2 цепь	Множественные переломы обнаруживаются уже при рождении, в черепе вормиевы косточки, мягкая крыша черепа, карликовость с укорочением конечностей, вывихи в суставах, голубые склеры, деформация грудной клетки, гипотония, часто перинатальная гибель
Дисплазии с нарушением минерализации костей			
Гипофосфатазия перинатальная летальная и инфантильная (241500)	АР, *ALPL, 1p36.1—p34*	Щелочная фосфатаза	Низкий рост, краниостеноз, микроцефалия, короткие, изогнутые конечности, микромелия, судороги, рентгенологически нарушение развития эпифизов и метафизов длинных костей, позвонков и ребер, обычно смерть в периоде новорожденности

5.9.5. Наследственные заболевания нервной системы

Наследственные болезни нервной системы занимают особое место в наследственной патологии. Не будет преувеличением сказать, что не менее ¾ всех наследственных болезней имеет те или иные клинические проявления патологии нервной системы. Весьма разнообразна также собственно группа наследственных неврологических заболеваний. На нее приходится заметная часть в структуре неврологической патологии в целом в любой популяции.

Условно наследственные болезни нервной системы можно подразделить на нервно-мышечные заболевания, которые в свою очередь подразделяют на первично-мышечные, наследственные невропатии и спинальные мышечные атрофии, наследственные спастические параплегии, наследственные заболевания с преимущественным поражением экстрапирамидной системы, наследственные атаксии и др. В каждой из перечисленных групп наследственных неврологических заболеваний можно выделить относительно частые заболевания и очень большое число редких форм. Кроме того, между всеми группами существуют переходные формы, поэтому в результате образуется как бы непрерывный ряд клинических форм, что всегда затрудняло создание строгой клинической классификации наследственных неврологических заболеваний.

Успехи молекулярной генетики в изучении природы наследственных неврологических заболеваний весьма значительны. Клонированы сотни генов этих заболеваний. В то же время классификация наследственных неврологических заболеваний, построенная на генетических основах, также имеет заметные трудности, поскольку мутации в некоторых генах обусловливают клинические проявления разных нозологических форм. Однако весьма сходные по клиническим и иным проявлениям наследственные неврологические заболевания могут быть обусловлены мутациями разных генов.

Особое место занимают наследственные неврологические заболевания, особенно аутосомно-доминантные мозжечковые атаксии, причиной которых служат своеобразные мутации, обусловленные расширением зоны простых (обычно тринуклеотидных повторов). Последние могут находиться в разных частях гена. Механизм реализации этих мутаций через предмутации, а также связь между числом повторов и тяжестью заболевания позволили (по крайней мере частично) объяснить феномен «антиципации», или усиления проявления заболевания в чреде поколений.

Некоторые примеры наследственных неврологических заболеваний, гены для которых были картированы и клонированы, приведены в табл. 5.10.

Таблица 5.10. **Примеры наследственных неврологических заболеваний**

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок, функции	Клинические симптомы
Миодистрофия Дюшенна, Беккера, *X*-сцепленная (310200)	XP, *DMD*, *Xp21.2*	Дистрофин	Гипотония, мышечная слабость, псевдогипертрофия икроножных мышц, кардиомиопатия, лордоз, контрактуры, сколиоз, слабость дыхательной мускулатуры
Миодистрофия врожденная, прогрессирующая с умственной отсталостью, тип Фукуяма (253800)	АР, *FCMD*, *MUSC*(?), *9q31—q33*	Рецепторная тирозинкиназа (?)	Генерализованная мышечная слабость, гипотония, умственная отсталость, судороги, гидроцефалия, фиброз миокарда
Миодистрофия поясно-конечностная, аутосомно-доминантная 1А (159000)	АД, *LMNB1*(?), *5q22.3—q31.3*	Ламин B1 (?)	Проксимальная мышечная дистрофия, мышечная слабость, сильнее выраженная в нижних конечностях, постепенное начало и медленное прогрессирование, повышен уровень креатинкиназы, носовой оттенок в голосе
Миодистрофия поясно-конечностная, аутосомно-доминантная 1В (159001)	АД, *LMNA*(?), *1q11—q21*	Ламин A/C (?)	Проксимальная мышечная дистрофия, мышечная слабость, сильнее выраженная в нижних конечностях, постепенное начало и медленное прогрессирование, повышена активность креатинкиназы
Миодистрофия поясно-конечностная, аутосомно-рецессивная 2А (253600)	АД, *CAPN3*, *15q15.1—q21.1*	Кальпаин-3	Слабость мышц плечевого и тазового поясов, начало обычно в детстве, в ходе заболевания может присоединяться слабость лицевой мускулатуры, контрактуры в суставах, повышена активность креатинкиназы
Миодистрофия поясно-конечностная, аутосомно-рецессивная 2В (253601)	АР, *DYSF*, *MM*, *2p13.3—13.1*	Дисферлин	Слабость мышц плечевого и тазового поясов, начало обычно в детстве, в ходе заболевания могут присоединяться слабость лицевой мускулатуры, конт-

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок, функции	Клинические симптомы
			рактуры в суставах, псевдогипертрофия икроножных мышц редкая; повышена активность креатинкиназы
Миодистрофия поясно-конечностная, аутосомно-рецессивная 2C (253700)	АР, *SGG*, γ*SG*, *13q12*	γ-Саркогликан	Начало обычно до 5 лет, слабость мышц поясов конечностей и туловища, псевдогипертрофия икроножных мышц, лордоз, повышен уровень креатинкиназы
Миодистрофия поясно-конечностная, аутосомно-рецессивная 2D (601173)	АР, *ADL*, *DAG2*, *17q21*	Адхалин (α-саркогликан)	Клинические проявления этой формы сходны с другими рецессивными поясничнo-конечностными миопатиями, но их выраженность слабее
Миодистрофия поясно-конечностная, аутосомно-рецессивная 2F (601411)	АР, *SGD*, δ*SG*, *5q33*	δ-Саркогликан	Раннее проявление заболевания, тяжелое клиническое течение, резко повышена активность сывороточной креатинкиназы, ранняя смерть больных
Миодистрофия плечевого и тазового пояса с буллезным эпидермолизом, аутосомно-рецессивная (226670)	АР, *PLEC1*, *8q24.13-qter*	Плектин	Травма сопровождается образованием пузырей на коже, типичные проявления поясно-конечностной миопатии
Лицеплечелопаточная миодистрофия Ландузи—Дежерина, аутосомно-доминантная 1A (158900)	АД, *FRG1*, *4q35-qter*	Белок FRG1	Слабость и дистрофия лицевых, лопаточных и плечевых мышц, врожденный дефект некоторых мышц (грудных), слабость мышц брюшной стенки, нейросенсорная тугоухость, патология сетчатки, предсердная тахикардия, повышена активность креатинкиназы
Миодистрофия Эмери—Дрейфуса *X*-сцепленная(310300)	ХР, *EMD*, *STA*, *Xq28*	Эмерин	Мышечная слабость сначала в нижних конечностях, затем в плечевом поясе, контрактуры в суста-

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок, функции	Клинические симптомы
			вах, лордоз, сколиоз, полая стопа, укорочение пяточных (ахилловых) сухожилий, деформация грудной клетки, нарушение походки, умственная отсталость
Миодистрофия Эмери— Дрейфуса, аутосомно-доминантная (181350)	АД, *EDMD-AD, LAMA, 1q11—q23*	Ламин А/С	Миопатия, напоминающая скапулоперонеальную и поясно-конечностную, кардиомиопатия, аритмия, ранние контрактуры, начало заболевания обычно после 17 лет
Миопатия немалиновая, волокнистая, аутосомно-рецессивная (256030)	*NEB, 2q21.2—q22*	Небулин	Мышечная слабость, гипотония, микрогнатия, высокое узкое небо, кифоз, лордоз, кардиомиопатия, миопатия
Миопатия немалиновая, волокнистая, аутосомно-доминантная (161800)	АД, *NEM1, 1q23—q25.1*	Тропомиозин-3	Неонатальная гипотония, непрогрессирующая врожденная миопатия, высокое небо
Болезнь центрального стержня; злокачественная гипертермия, аутосомно-доминантная (117000)	АД, *RYR1, 19q12—q13.2*	Рецептор-1 рианодина	Неонатальная гипотония, медленно прогрессирующая мышечная слабость, мышечные крампи после упражнений
Миопатия миотубулярная I, *X*-сцепленная (310400)	XP, *MTM1, Xq28*	Миотубулярин	Неонатальная гипотония, лицевая диплегия, птоз, косоглазие, диафрагмальная эвентерация, аспирационная пневмония, кардиомиопатия, судороги, гипорефлексия, кавернозная гемангиома печени
Миопатия окулофарингеальная, аутосомно-доминантная (164300)	АД, *PABP2*, мутация связана с увеличе-	Поли-А-связывающий белок 2	Птоз, наружная офтальмоплегия, пигментная дистрофия сетчатки, дисфагия, слабость мышц поясов конечностей, увели-

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок, функции	Клинические симптомы
	нием числа тринуклеотидных повторов, *14q11.2—q13*		ченные митохондрии в мышечных клетках с включениями
Спинальная амиотрофия, тип I, болезнь Верднига—Гоффмана (253300);	АР, *SMN1+ NAIP + H4F5, 5q12.2—q13*	Белок выживания двигательных нейронов + ингибитор нейронального апоптоза + белок сплайсинга	Движения плода ограничены, мышечная слабость, мышечные атрофии, мышечные фасцикуляции, сохранение чувствительности, смерть в младенчестве
тип II, хроническая (253550)			Начало в 3—15 мес, мышечная слабость, мышечные атрофиии, мышечные фасцикуляции, сохранение чувствительности, смерть в 16—18 лет
тип III, болезнь Кугельберга—Веландер (253400)			Начало в 2—17 лет, мышечная слабость, мышечные атрофии, мышечные фасцикуляции, снижение сухожильных рефлексов, сохранение чувствительности
Болезнь Шарко—Мари—Туса, тип IB (118200)	АД, *MPZ, MPP, 1q23—q25*	Белок периферического миелина P(0)	Слабость и атрофия перонеальных мышц, дистальных групп мышц рук и ног, отсутствие сухожильных рефлексов, дефекты чувствительности, гипергидроз кожи, трофические язвы, хроническая диарея, снижена проводимость по периферическим нервам
Болезнь Шарко—Мари—Туса, тип IA (118220)	АД, *PMP22, 17p11.2*	PMP-22 — интегральный белок компактного миелина периферической нервной системы	Слабость и атрофия перонеальных мышц, дистальных групп мышц рук и ног, отсутствие сухожильных рефлексов, дефекты чувствительности, гипергидроз кожи, трофические язвы, хроническая диарея

Продолжение табл. 5.10

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок, функции	Клинические симптомы
Болезнь Шарко—Мари—Туса *X*-сцепленная (302800)	ХД, *CJB1, Xq13—q21*	Белок контакта (gap junction) — коннексин 32	Начало в возрасте 10 лет, слабость и атрофия дистальных групп мышц нижних конечностей, полая стопа, нарушение походки, степпаж, арефлексия, утолщение локтевого нерва
Болезнь Шарко—Мари—Туса, тип 4F (145900)	АР, *PRX, 19q13*	Периаксин	Заболевание описано в одной ливанской семье, наследовалось аутосомно-рецессивно, имело все проявления моторно-сенсорной нейропатии

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок	Тип повтора	Аномальный CAG*	Клинические признаки (кроме атактической походки)
Аутосомно-доминантные мозжечковые атаксии					
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 1 (164400)	АД, *SCA1, 6p23*	Атаксин 1	*CAG*/6—36	39—83	Пирамидные знаки, периферическая нейропатия
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 2 (183090)	АД, *SCA2, 12q24.1*	Атаксин 2	*CAG*/ 15—31	34—400	Медленные содружественные движения глазных яблок, периферическая нейропатия, деменция
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 3 (183085)	АД, *SCA3, 14q21*	SCA3/ MJD1	*CAG*/ 12—40	55—86	Пирамидные и экстрапирамидные знаки, ретракция век, нистагм, фасцикуляции, потеря чувствительности

Продолжение табл. 5.10

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок	Тип повтора	Аномальный CAG*	Клинические признаки (кроме атактической походки)
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 6 (183086)	АД, *CACNAIA, 19p13/1—p13.2*	α-1А кальциевый канал, вольтаж зависимый	*CAG*/4-16	20—33	Иногда эпизодическая атаксия, медленное прогрессирование
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 7 (164500)	АД, *SCA7, 3p21.1—p12*	Атаксин 7	*CAG*/4-19	37—>300	Ретинопатия, слепота
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 10(603516)	АД, *SCA10, 22q13*	Sca10	ATTCT/10-22	(ATTCT) 800—4500	Иногда судороги
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 12(604326)	АД, *SCA12, 5q31*	Белок фосфатаза 2А	*CAG*/6-26	66—78	Ранний тремор, поздняя деменция
Спиноцеребеллярная атаксия, тип 17	АД, *SCA17, 6q27*	TATA-связывающийся белок	CAG/30-42	45—63	Умственная слабость (деториорация)
Денторубропалли-долуизиановая атрофия (DRPLA) (125370)	АД, *CTG—B37, 12p*	Атрофин-1	*CAG*/3-36	49—88	Хорея, судороги, деменция, миоклонус
Эпизодическая атаксия 1EA1	АД, *KCNA-1, 12p13*	KV1.1	—	—	Миокимия
Эпизодическая атаксия 1EA2	АД, *CACNAIA, 19p13.1—13.2*	α-1А кальциевый канал, вольтаж зависимый	—	—	Нистагм при изменении позы, вертиго, позднее постоянная атаксия

*Могут существовать промежуточные аллели, значения которых перекрываются с нормой и патологией.

Продолжение табл. 5.10

Заболевание (№ в OMIM)	Локус	Ген	Белок	Клиника
Аутосомно-рецессивные мозжечковые атаксии				
Атаксия Фридрейха (229300)	*9q13—q21*	*FRDA1*	Фратаксин	Гипорефлексия, синдром Бабинского, потеря чувствительности, кардиомиопатия
Атаксия — телеангиэктазия (208900)	*11q22.3*	*ATM*	P13-киназа	Телеангиэктазии, иммунодефицит, рак, хромосомная нестабильность, повышен α-фетопротеин
Атаксия с недостаточностью витамина E (AVED) (277460)	*8q13*	*TTPA*	Белок переноса α-токоферола	Клиническая симптоматика, как при атаксии Фридрейха
Спастическая атаксия (270550)	*13q12*	*SACS*	Саксин	Спастичность, периферическая нейропатия, исчерченность сетчатки

5.9.6. Наследственные кожные заболевания

Разнообразна наследственная патология кожи и ее придатков, так называемые генодерматозы. В табл. 5.11 приведены сведения о небольшой части наследственных заболеваний кожи, для которых гены картированы и идентифицированы.

Таблица 5.11. **Примеры наследственных кожных заболеваний**

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок, функции	Клинические симптомы
Буллезный эпидермолиз простой, тип Кобнера (131900)	АД, *KRT5 (12q11—q13)*	Кератин 5	Образование пузырей на коже открытых участков тела
Буллезный эпидермолиз простой, тип Доулинг—Мейра (131760)	*KRT14 (17q12—q21)*	Кератин 14	Начало у новорожденных. Образование пузырей, наполненных серозным или геморрагическим содержимым, на ладонях, подошвах

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок, функции	Клинические симптомы
Буллезный эпидермолиз претибиальный (131850) Буллезный эпидермолиз дистрофический, тип Пазини (131750)	АД, *COL7A1 (3p21.3)* АД, *COL7A1 (3p21.3)*	Коллаген, тип VII	Буллезный эпидермолиз претибиальный с началом после 11 лет Дистрофический буллезный эпидермолиз врожденный, или неонатальный, образование пузырей на дорсальных поверхностях конечностей, милиа, красные атрофические рубцы после заживления пузырей, риск озлокачествления раневых поверхностей
Буллезный эпидермолиз дистрофический, тип Галлопе—Сименса	АР, *COL7A1 (3p21.3)*		Пузыри на кистях, стопах, локтях, коленях, слизистых оболочках, конъюнктиве и склере, рак кожи, срастание пальцев рук и ног, контрактуры, стриктура пищевода
Буллезный эпидермолиз летальный (226700)	АР, *LAMA3 (18q11.2), LAMB3, LAMC2 (1q25—q31)*	Ламинин-5	Буллезное поражение кожи с рождения, локальные участки отсутствия кожи, отсутствие образования рубцов, разрастание грануляций, потеря белков и электролитов через поврежденную кожу, сепсис
Буллезный эпидермолиз, тип Дисентис (226650)	АР, *BPAG2 (COL17A1) (10q24.3)*	Коллаген, тип XVII	Образование пузырей in utero, амниотические перетяжки, кариес, сепсис, дегидратация
Буллезный эпидермолиз летальный с атрезией пилоруса (226730)	АР, *ITGB4 (17q11-qter)*	Интегрин α-6/β-4	Стеноз уретровезикального устья, врожденная атрезия пилоруса, диарея, гастроэнтеропатия с потерей белка, атрезия пищевода, врожденная аплазия кожи, дефекты ногтей и слизистых оболочек, подмышечный птеригий, эктропион, деформации ушей и носа, артрогрипоз

Продолжение табл. 5.11

Заболевание (№ в OMIM)	Тип наследования, ген, его локализация	Белок, функции	Клинические симптомы
Гиперкератоз, локальный, эпидермолитический (144200)	АД, *KRT9 (17q21.1—q21.2)*	Кератин 9	Гиперкератоз ладоней и подошв
Неэпидермолитический ладонно-подошвенный гиперкератоз (600962)	АД, *KRT16 (17q21.1—q21.2)*	Кератин 16	Гиперкератоз ладоней и подошв неэпидермолитический, поражение кожи в области рта и гениталий
Врожденная пахионихия, тип Ядассона—Левандовского (167200)	АД, *KRT16 (17q21.1—q21.2)* или *KRT6A*	Кератин 16 или 6	Онихогрипоз, гиперкератоз ладоней и подошв, коленей и локтей, стеатоцитома, лейкоплакии во рту, сублингвальный гиперкератоз, молочные зубы, поражение гортани, умственная отсталость, алопеция
Ихтиозиформная эритродерма врожденная, тип Брока (242100)	АР, *TGM1 (14q11.2)*	Трансглутаминаза-1	Ихтиозиформная эритродерма врожденная, небуллезная, умственная отсталость, задержка роста, спастический паралич, гипоплазия гениталий, гипотрихоз
Ламеллярный ихтиоз, тип 1 (242300)			«Коллодиевый» плод, десквамация у новорожденного, потеря белка и электролитов через кожу, иногда сепсис
Ихтиоз, *X*-сцепленный (308100)	*X*-сцепленное, *STS (Xp22.32)*	Плацентарная стероидная сульфатаза	Гипертрофический ихтиоз, особенно на голове, шее, ушах, темные чешуйки кожи, помутнение роговицы, начало в возрасте 6 мес

5.10. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА МОНОГЕННЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

До недавнего времени диагностика моногенных наследственных болезней основывалась исключительно на особенностях фенотипического проявления заболевания. Только при некоторых наследственных болезнях обмена веществ диагностику проводили, определяя уровень измененных метаболитов или даже измененного фермента. Фенотипический уровень диагностики иногда был достаточным для решения некоторых проблем клинической генетики, например для выбора тактики лечения клинически сходных, но генетически весьма гетерогенных заболеваний, таких как нервно-мышечные заболевания или пигментная дистрофия сетчатки и т.д. Правда, лечение в этих случаях было чисто симптоматическим. Достижения в области молекулярной генетики позволяют для многих моногенных заболеваний перевести диагностику на уровень определения изменений в генотипе. Из предшествующего текста главы ясно следует, что такая ДНК-диагностика в некоторых случаях принципиально меняет представления о классификации наследственных болезней и открывает новые возможности для патогенетического лечения наследственных болезней. Кроме того, ДНК-диагностика является мощным инструментом для пренатальной диагностики наследственных болезней, когда точность диагностики абсолютно необходимое условие для выполнения одного из основных постулатов медицины «не вреди!».

Все методы ДНК-диагностики наследственных болезней можно разделить на *прямые* и *непрямые*. Как прямые, так и непрямые методы ДНК-диагностики весьма разнообразны. Прямые методы анализа имеют ряд преимуществ. Для них нет необходимости изучать других членов семьи или учитывать возможные рекомбинации в гене. Нет также проблемы недостаточной информативности генетических маркеров.

Если мутация, вызывающая то или иное наследственное заболевание, изменяет сайт рестрикции для определенной рестриктазы, то для прямой диагностики может быть использован *метод анализа ПДРФ* (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) (рис. 5.9). Недостатком этого метода является то, что мутации, вызывающие моногенные заболевания, изменяют или удаляют сайт рестрикции для разных рестриктаз в относительно небольшом проценте случаев.

Если последовательность нуклеотидов, предшествующих мутации и следующих за мутацией, известна, то для прямой диагностики мутации могут быть использованы олигонуклеотидные зонды, которые будут гибридизоваться только либо с мутантной, либо с нормальной последовательностью нуклео-

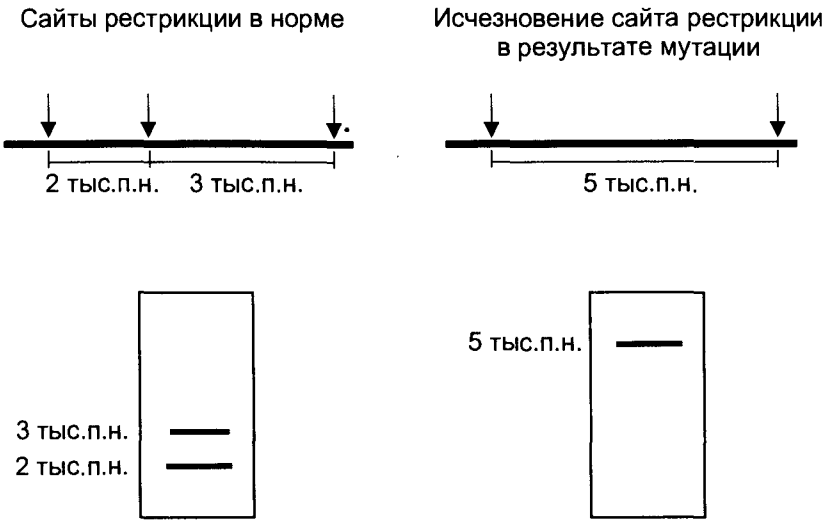


Рис. 5.9. Прямой метод ДНК-диагностики мутации с помощью ПДРФ.

В результате мутации в гене исчезает сайт рестрикции для определенной рестриктазы. Это выявляется с помощью анализа длины фрагментов нормальной и мутантной ДНК после рестрикции, электрофореза и гибридизации с зондом на соответствующий ген по Саузерну.

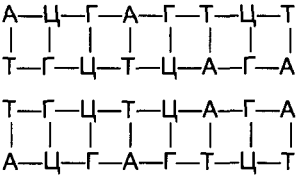
тидов. Эти олигонуклеотидные зонды получили название *аллельспецифических олигонуклеотидов* (АСО). АСО гибридизируются с геномной ДНК в жестких условиях, поэтому нарушение спаривания даже одного нуклеотида будет препятствовать гибридизации. Обычно длина АСО составляет 18—20 нуклеотидов.

Более короткие зонды могут быть не уникальными для генома. Представим олигонуклеотидные аллельспецифические последовательности для нормальной и мутантной ДНК и результаты их гибридизации с нормальными и мутантными гомозиготами, а также с гетерозиготами, которые приводят к образованию гомо- и гетеродуплексов, различимых при электрофорезе.

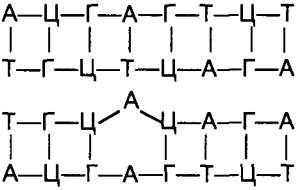
Аллельспецифическая олигонуклеотидная последовательность для нормальной ДНК — Т—Г—Ц—Т—Ц—А—Г—А (1)

Аллельспецифическая олигонуклеотидная последовательность для мутантной ДНК — Т—Г—Ц—А—Ц—А—Г—А (2)

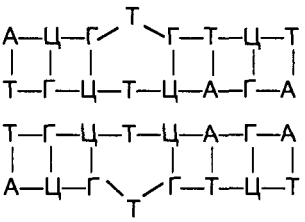
Нормальные гомозиготы + (1)



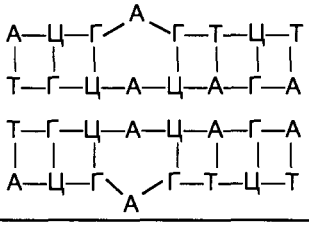
Гетерозиготы + (1)



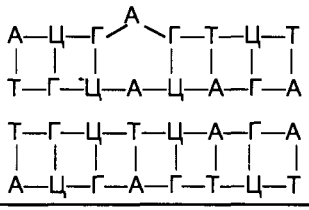
Мутантные гомозиготы + (1)



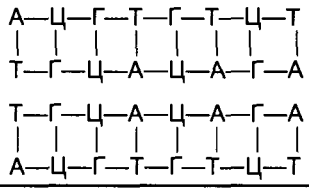
Нормальные гомозиготы + (2)



Гетерозиготы + (2)



Мутантные гомозиготы + (2)



Прямой метод определения мутации с помощью АСО имеет преимущество перед анализом ПДРФ, так как не требуется, чтобы мутация изменяла сайт рестрикции. Однако для использования этого метода необходимо, чтобы ген был секвенирован. Кроме того, если в гене известно много мутаций, то для каждой из них необходимы свои АСО, что может сделать этот метод непрактичным.

В качестве прямого метода ДНК-диагностики наследственных болезней, безусловно, может быть использован сиквенс отдельных районов или даже всего гена, техника которого подробно описана в главе 7.

К прямым методам выявления мутаций относят также методы денатурирующего градиентного гель-электрофореза (DGGE) и одноцепочечного конформационного полиморфизма (SSCP). Оба метода можно рассматривать как скринирующие, так они не позволяют точно установить природу мутации. В методах используют то, что при определенных условиях мутации изменяет подвижность фрагментов ДНК при электрофорезе в геле. Используют также и другие методы прямого молекулярно-генетического анализа.

Основным непрямым методом ДНК диагностики наследственных болезней является *анализ сцепления*, который будет подробно изложен в главе 9, с использованием в качестве генетических маркеров для поиска сцепления с геном заболевания разнообразных ДНК-полиморфизмов (ПДРФ, VNTR и полиморфизма микросателлитных повторов). Анализ сцепления можно применить для любого картированного гена наследственного заболевания. Он не требует изучения тонкой структуры мутантного гена. ДНК-маркеры позволяют установить, унаследовал ли индивид хромосому(ы), несущую мутантный ген или нет. Метод сцепления имеет ряд недостатков, среди которых — необходимость исследования большого числа родственников больного для того, чтобы установить, с какими аллелями и каким маркером сцеплен ген заболевания; необходимость учитывать возможность кроссинговера между ДНК-маркерами и геном заболевания, что не позволяет быть уверенным на 100 % в диагностике заболевания. Последнее достигается при использовании прямых методов.

Фенотипические признаки, с которыми имеет дело медицинская генетика, это наследственные болезни и их симптомы. Между симптомами наследственного заболевания и изменением одного белка в результате мутации в каком-то конкретном гене дистанция огромного размера. Мутантный белок, продукт мутантного гена, должен каким-то образом взаимодействовать с сотнями, если не с тысяча-

ми других белков, кодируемых другими генами, чтобы в конце концов изменился какой-то нормальный признак или появился патологический признак. Кроме того, продукты генов, участвующие в становлении любого фенотипического признака, могут взаимодействовать с факторами окружающей среды и модифицироваться ими.

Моногенные наследственные болезни наследуются согласно правилам, установленным Г.Менделем. Различают аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные наследственные болезни. Родословные семей, в которых наследуются таким образом заболевания, имеют ряд отличительных характеристик. Существуют также строгие методы доказательства доминантного или рецессивного наследования заболеваний.

Кроме аутосомных типов наследования, известно также наследование, сцепленное с половыми хромосомами, — хромосомами *X* и *Y*. Существует большое число наследственных болезней, которые наследуются сцепленно с хромосомой *X* и только несколько заболеваний, наследующихся сцепленно с хромосомой *Y*.

Развитие плода женского пола сопровождается инактивацией одной из хромосом *X* в большинстве клеток. Инактивация хромосом *X* происходит достаточно рано в развитии, когда в эмбрионе женского пола зачатки разных органов представлены относительно небольшим числом клеток, поэтому в результате примерно 50 % клеток имеют активную отцовскую, а другие 50 % — материнскую хромосому *X*.

У человека важнейшим фактором определения пола в эмбриональном развитии является хромосома *Y*.

Разработаны разнообразные методы прямой и непрямой молекулярной диагностики моногенных наследственных болезней.

Глава 6 НЕМЕНДЕЛЕВСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Известно достаточно большое число наследственных болезней, обусловленных изменением ДНК, которые, однако, не имеют менделевского характера наследования. В этой главе мы рассмотрим митохондриальное наследование и митохондриальные болезни, а также импринтинг.

6.1. МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ И МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Митохондрии являются клеточными органеллами. Особенности строения митохондрий указывают на их эндосимбиотическое происхождение. Митохондрии имеют две высокоспециализированные мембраны — наружную и внутреннюю, кольцевую молекулу ДНК, а также собственные системы транскрипции и трансляции. Каждая клетка содержит несколько сотен митохондрий. В них осуществляется ряд важных биохимических цепей реакций, из которых особенное значение для энергетического обмена клетки имеет *окислительное фосфорилирование*. В результате этого процесса образуются молекулы АТФ (аденозинтрифосфат) — основного источника энергии во многих биохимических превращениях. В митохондриях также содержатся ферменты, участвующие в биосинтезе пуринов, в цикле трикабоновых кислот, мочевины, окисления пирувата и т.д.

Дыхательная цепь митохондрий состоит из 5 мультиферментных комплексов, субъединицы которых кодируются как ядерными, так и митохондриальными генами. В переносе электронов участвуют коэнзим Q10 и цитохром *c*. Электроны поступают от молекул $NAD^{\bullet}H$ и $FAD^{\bullet}H$ и переносятся по дыхательной цепи. Высвобождаемая энергия используется для транспорта протонов к внешней мембране митохондрий, а возникающий электрохимический градиент — для синтеза АТФ с помощью комплекса V дыхательной цепи митохондрий.

Как уже отмечено, митохондрии имеют собственную ДНК, в каждой митохондрии содержится 10 и более молекул ДНК. Геном митохондриальной ДНК (мтДНК) полностью расшифрован. Он включает 16 569 нуклеотидов, которые образуют двунитевую кольцевую молекулу. В митохондриальном геноме есть гены для двух рибосомальных РНК, 22 тРНК и 13 полипептидов, участвующих в реакциях окислительного фосфорилирования (рис. 6.1); мтДНК не содержит интронов.

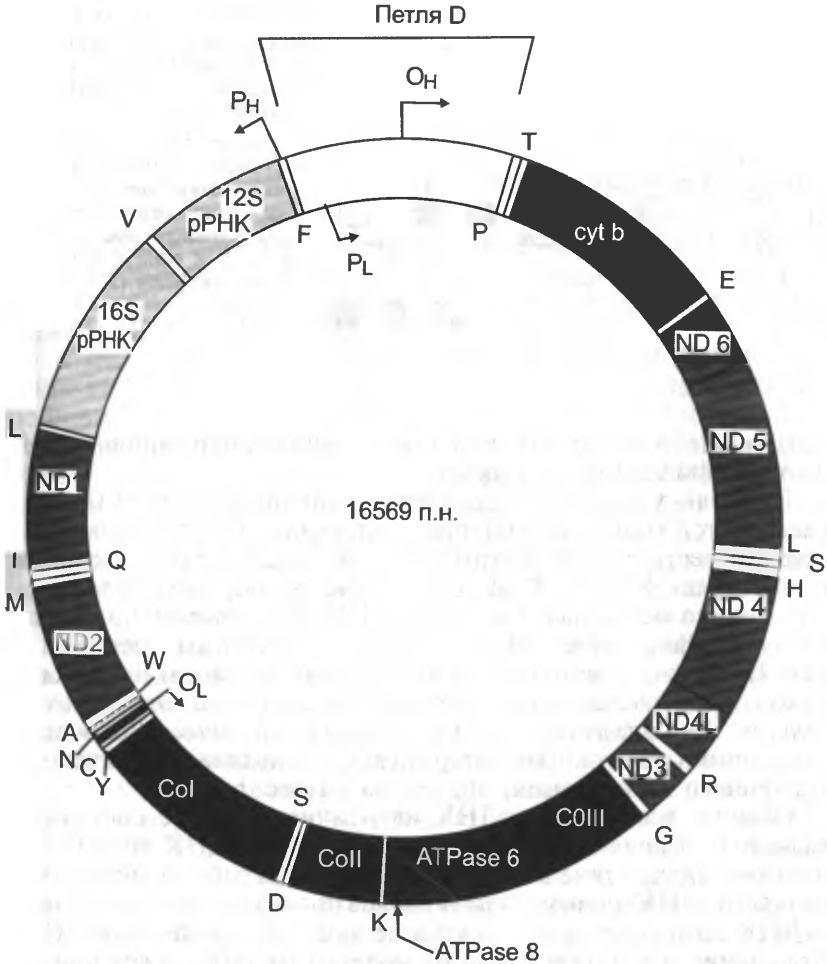


Рис. 6.1. Митохондриальная ДНК.

На схеме указаны гены мтДНК, точки репликаций тяжелой (O_H) и легкой (O_L) цепей, некодирующая петля D.

Митохондриальные белки, вовлеченные в окислительное фосфорилирование, включают компоненты комплекса I (субъединицы NADH-дегидрогеназы: ND1—ND6), комплекса III (цитохром *b*), комплекса IV (субъединицы цитохромоксидазы I, II, III) и комплекса V (субъединицы 6 и 8 митохондриальной АТФазы). Все другие гены, кодирующие митохондриальные белки (примерно 1100), транскрибируются в ядре, транслируются в цитоплазме, затем импортируются митохондриями. Нарушение взаимодействия между митохондриаль-

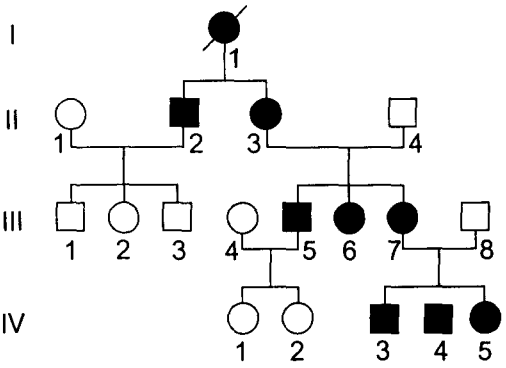


Рис. 6.2. Пример родословной с материнским наследованием митохондриального заболевания.

Больные отцы не передают митохондриальное заболевание своим детям. Больные матери могут передать митохондриальное заболевание как своим дочерям, так и сыновьям (II3, III7).

ным и ядерным геномами служит причиной разнообразной митохондриальной патологии.

Поскольку мтДНК содержится в цитоплазме клеток, она наследуется только по материнской линии. В цитоплазме яйцеклетки есть тысячи митохондрий и, следовательно, десятки тысяч молекул мтДНК. В то же время в сперматозоиде имеется только несколько молекул мтДНК, которые не попадают в оплодотворяемое яйцо. Поэтому мужчины наследуют мтДНК от своих матерей, но не передают ее своим потомкам. Такой тип наследования называется *материнским наследованием,* или *наследованием по материнской линии.* Родословная, демонстрирующая материнское наследование митохондриального заболевания, приведена на рис. 6.2.

Обычно все копии мтДНК идентичны, и такое состояние называют *гомоплазмией.* Иногда, однако, в мтДНК возникают мутации. Вследствие не очень совершенной работы митохондриальной ДНК-полимеразы и репаративных систем мутации в мтДНК возникают в 10 раз и более чаще, чем в ядерной ДНК. Появление мутации в одной из молекул мтДНК может привести к возникновению двух популяций мтДНК в клетке, что называют *гетероплазией.* В результате деления клеток мутантная мтДНК попадает в другие клетки, где она продолжает размножаться. Этот процесс распространения мутантной, как, впрочем, и нормальной мтДНК, называют *репликативной сегрегацией.* Доля мутантной мтДНК во время этого процесса может существенно меняться. Причинами изменения доли мутантной мтДНК при делении клеток могут быть как селективные преимущества мутантной мтДНК, так и случайные колебания в числе молекул мтДНК, попадающих во вновь делящиеся клетки. При такой сложности механизма наследования мутантной мтДНК вызывает удивление, как часто популяция мутантной мтДНК в яйцеклетке оказывается в состоянии гомоплазмии. Однако даже в том случае, когда в оплодотворен-

ной яйцеклетке находится смесь из мутантных и нормальных молекул мтДНК, вероятность развития митохондриального заболевания у потомка может быть достаточно высокой. Энергетические потребности разных тканей организма, которые удовлетворяются в значительной мере митохондриальной АТФ, различны. Наиболее энергопотребляющей является нервная система. Именно поэтому эта система в первую очередь поражается при митохондриальных болезнях.

Классификация митохондриальных болезней базируется на двух принципах: 1) участие мутантного белка в реакциях окислительного фосфорилирования; 2) кодируется ли мутантный белок мтДНК или ядерной ДНК.

В *класс I* входят первичные дефекты окислительного фосфорилирования. Подкласс Ia включает заболевания, возникающие в результате мутаций в генах мтДНК, которые кодируют субъединицы белков, участвующих в окислительном фосфорилировании, митохондриальные тРНК и рРНК. В подклассе Ia выделяют три группы в зависимости от природы мутаций: крупные делеции и дупликации мтДНК, точковые мутации и небольшие перестройки в генах, кодирующих белки, и небольшие мутации в генах тРНК и рРНК. Мутации, относящиеся к классу Ia, могут проявиться только в том случае, когда они имеются в 60 % и более мтДНК. Митохондриальные болезни класса Ib обусловлены мутациями в ядерных генах (более 70 %), кодирующих субъединицы белков, которые участвуют в окислительном фосфорилировании.

Митохондриальные болезни класса II вызваны мутациями ядерных генов, продукты которых импортируются митохондриями и нарушают транскрипцию, трансляцию или репликацию мтДНК, вызывают прямое повреждение мтДНК или репарацию таких повреждений, нарушают сборку субъединиц ферментов, участвующих в реакциях окислительного фосфорилирования или их импорт митохондриями. В этот же класс попадают те болезни, которые вызываются эндогенными или экзогенными токсинами. Мы рассмотрим те митохондриальные болезни, которые попадают в класс Ia.

К классу I митохондриальных болезней относится *атрофия дисков зрительных нервов Лебера.* Заболевание проявляется острой или подострой потерей центрального зрения, обусловленной атрофией зрительных нервов. Заболевание может начаться как в детском, так и в пожилом возрасте. У некоторых больных атрофия зрительных нервов сочетается с симптомами энцефаломиопатии. Атрофия зрительных нервов Лебера обусловлена мутациями в генах мтДНК, кодирующих субъединицы комплекса I. Наиболее частая мутация — замена Г на А в 11778-м нуклеотиде гена *ND4* (Арг340→Гис). Кроме того, к атрофии Лебера дисков зрительных нервов ведут мутации в генах *ND1* и *ND6.*

К этому же классу относится *синдром Лея* (подострая некротизирующая энцефаломиелопатия). Синдром Лея часто ассоциируется с недостаточностью цитохромоксидазы, а также с заменой Т на Г в 8933-м положении 6-й субъединицы АТФ-синтазы (Лей56→Арг). Синдром Лея возникает только тогда, когда мутантная мтДНК составляет не менее 90 % всей мтДНК. Если же процент мутантной ДНК оказывается ниже, то проявляется синдром нейропатии, атаксии и пигментного ретинита. Мутации, приводящие к синдрому Лея, выявлены также в флавопротеиновой единице сукцинатдегидрогеназного комплекса. Синдром Лея возникает также в случае мутаций в двух ядерных генах, и тогда он относится к классу II митохондриальных болезней.

Синдром нейропатии, атаксии и пигментной дистрофии сетчатки (NARP) может проявляться как в младенчестве, так и позже, вплоть до 2-го десятилетия жизни. Кроме патологии, вошедшей в название синдрома, у больных могут быть деменция, судороги, мотосенсорная нейропатия, тугоухость. Наиболее частой мутацией при синдроме NARP является замена Т→С в положении 8993 гена АТФазы мтДНК.

Синдром миоклонус-эпилепсии и рваных красных мышечных волокон (MERRF), который проявляется эпилепсией, деменцией, атаксией и миопатией, возникает в случае мутации в гене тРНК. Синдром может проявляться в детском и взрослом возрастах. Кроме указанных симптомов, при синдроме MERRF у больных иногда наблюдают нейросенсорную тугоухость, деменцию, атрофию зрительных нервов, спастическую диплегию. Обычно при этом синдроме выявляется выраженная гетероплазмия, поэтому экспрессивность синдрома резко варьирует.

Еще один синдром, обусловленный точковой заменой в гене тРНК, — это *синдром митохондриальной энцефаломиопатии и инсультоподобных эпизодов* (MELAS). При нем также наблюдается гетероплазмия и как ее следствие экспрессивность синдрома довольно сильно варьирует. Основные клинические проявления включают энцефаломиопатию, инсультоподобные состояния, обычно преходящие, с восстановлением функции, судороги, атаксию, миоклонус-эпилепсию, мигренеподобные головные боли.

К митохондриальным заболеваниям, обусловленным делециями или дупликациями, относятся *синдром Кернса—Сайра* (миопатия, мозжечковые нарушения и сердечная недостаточность), *синдром Пирсона* (панцитопения, молочно-кислый ацидоз и недостаточность поджелудочной железы), а также *хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия,* которая проявляется птозом. Область делеций мтДНК занимает протяженный участок мтДНК от начала репликации тяжелой цепи до начала репликации легкой цепи. Как правило, деле-

ции маркированы короткими прямыми повторами нуклеотидных последовательностей. Предполагают, что эти повторы и ложное спаривание нитей ДНК в процессе репликации служит причиной возникновения множественных делеций мтДНК.

Нарушением взаимодействия между ядерным и митохондриальным геномами объясняют *синдром истощения мтДНК*, а также *синдром множественных делеций мтДНК*. Оба эти состояния наследуются как аутосомно-доминантные признаки, поэтому причиной, вероятно, являются мутации ядерных генов.

Болезни дыхательной цепи митохондрий, обусловленные мутациями ядерных генов, можно объединить в две группы — *митохондриальные миопатии* и *митохондриальные энцефаломиопатии*. Эти заболевания наследуются как менделевские признаки, но обусловлены недостаточностью ферментов, входящих в один из комплексов дыхательной цепи митохондрий.

6.2. ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ И БОЛЕЗНИ ИМПРИНТИНГА

К настоящему времени известны три класса исключений из менделевского правила идентичности гибридов в 1-м поколении. *Первое исключение* известно давно, и оно связано с *X*-сцепленным наследованием. *Второе,* только что рассмотренное, касается признаков, определяемых генами мтДНК, которые обладают так называемым материнским наследованием. В основе этих двух классов отклонений от менделевского наследования лежат различия в генетическом вкладе родителей в генотип потомства. При *X*-сцепленном наследовании потомство может получить от матери только хромосому *X,* в то время как от отца хромосому либо *X,* либо *Y.* При митохондриальном наследовании зигота, образующаяся в результате слияния половых клеток, получает митохондрии и содержащуюся в них мтДНК только через яйцеклетку.

Недавно генетики и эмбриологи описали *третье исключение* — это геномный импринтинг, когда оба родителя передают потомкам совершенно идентичные гены, но эти гены несут специфический отпечаток пола родителей, т.е. отцовские и материнские гены активированы или супрессированы во время гаметогенеза по-разному. Таким образом, в некоторых случаях важно, от кого из родителей унаследован ген.

Термин «*импринтинг*» (imprint — отпечаток) впервые предложил в 1960 г. Х.Кроуз из Колумбийского университета США для описания селективной элиминации отцовских хромосом у насекомых. *Геномный импринтинг* называют *эпигене-*

тическим явлением, подчеркивая этим, что наследуются изменения генной активности, обусловленные родительским происхождением хромосом или их фрагментов, а не структурные перестройки генетического материала (мутации). Таким образом, в некоторых участках генома, подверженных геномному импринтингу, экспрессируется только один отцовский или материнский аллель, т.е. наблюдается моноаллельная экспрессия импринтированных генов (генов, которые дифференциально экспрессируются в зависимости от отцовского или материнского происхождения) в отличие от обычной диаллельной. Причем если импринтирован материнский ген, то экспрессируется отцовский аллель и наоборот. Наличие такого способа регуляции работы генов свидетельствует о неэквивалентном вкладе родителей в функционирование генома потомков, а фенотипические признаки, контролируемые импринтированными локусами, могут появляться в результате не только мутаций генов, но и нарушения эпигенетической программы регуляции генной экспрессии.

Геномный импринтинг занимает особое место среди специфических механизмов регуляции активности генов на ранних стадиях развития, приводя к различиям в экспрессии гомологичных материнских и отцовских аллелей. Первоначальный «отпечаток», созданный в половых клетках, служит основанием для дальнейших модификаций в результате взаимодействий между родительскими геномами и цитоплазматическими факторами яйцеклетки во время формирования пронуклеуса (автономное существование яйцеклетки и сперматозоида в зиготе). Последующие эпигенетические модификации могут привести к тому, что изменения в экспрессии генов будут стабильно передаваться в процессе развития клеточных поколений. Геномный импринтинг, например, может изменять дозу генов, контролирующих рост эмбриона, клеточную пролиферацию и дифференцировку.

Изучение геномного импринтинга у млекопитающих началось в начале 80-х годов XX в. после опытов на мышах, проведенных Дж.МакГратом, Д.Солтером и М.Сурани. Авторы разработали изящный микрохирургический метод переноса клеточных ядер мышиных эмбрионов в стадии пронуклеусов и показали, что наследование хромосомных наборов только от одного из родителей приводит к нарушению процесса развития. Оказалось, что отцовский генетический вклад важен для развития плаценты, а материнский вклад необходим для развития тела эмбриона. Далее было показано, что наследование части индивидуальных хромосом или целой хромосомы только от одного из родителей может также приводить к аномальному фенотипу.

Примером импринтинга целого генома у человека является *истинный пузырный занос,* который возникает при оплодо-

творении яйцеклетки, лишенной материнских хромосом, двумя сперматозоидами. Несмотря на наличие полноценного диплоидного набора, ранний эмбриогенез таких зигот протекает аномально: ткани собственно эмбриона вообще не формируются, однако бурно разрастается трофобласт. В случае двойного набора материнских хромосом развивается тератома — эмбриональная опухоль. Следовательно, у человека, как и у мыши, на ранних стадиях развития геном отца преимущественно обеспечивает развитие провизорных органов, а геном матери — эмбриональных структур. Только материнский или только отцовский геномы не в состоянии обеспечить нормальное развитие эмбриона.

На организменном уровне эффект импринтинга обнаружен в связи с наличием в хромосомном наборе фрагментов или целых хромосом одного (материнского или отцовского) происхождения — так называемая *однородительская дисомия* (ОРД), т.е. наблюдается качественный, а не количественный хромосомный дисбаланс. Известны два основных механизма образования ОРД у человека: коррекция трисомии до дисомии (гетеродисомия), происходящая в 1-м мейотическом делении, и коррекция моносомии до дисомии (изодисомия) — во 2-м мейотическом делении.

Феноменология импринтинга значительно лучше изучена у мыши, чем у человека, и поскольку известна гомология между хромосомами человека и мыши (примерно по 700 локусам), можно использовать данные по импринтингу, полученные на мышах, для целенаправленного поиска импринтинга по определенным локусам у человека.

Импринтированные гены и их транскрипты обнаружены на многих хромосомах человека — *1, 5, 6, 7, 11, 13, 15, 19, 20* и *X*. На хромосоме *7* мыши и хромосомах *1* и *15* человека найдены два больших кластера ортологичных импринтированных генов, т.е. эволюционно консервативных по статусу импринтинга. Идентифицированы гены с полиморфным импринтингом, т.е. с сочетанием моноаллельной экспрессии в одних тканях и диаллельной — в других. По-видимому, такая тканеспецифическая эпигенетическая модификация некоторых генов может быть одним из механизмов, обеспечивающих дифференциальную экспрессию генов клеток разных тканей в ходе развития.

В последние годы интенсивно изучается эффект геномного импринтинга в связи с различной патологией у человека. Примеров заболеваний, в основе этиологии которых лежит нарушение функции импринтированных участков генома, довольно много, поэтому можно говорить об особом классе заболеваний человека — «*болезнях импринтинга*», которых насчитывается уже более 30. Основные из них приведены в табл. 6.1.

Таблица 6.1. **Предполагаемые «болезни импринтинга» у человека**

Заболевание	Хромосома	Происхождение
Синдром Адамса—Оливера		Материнское
Болезнь Альцгеймера		Отцовское
Синдром Энжельмена	*15*	Материнское
Атопия	*11*	То же
Церебеллярная атаксия		Отцовское
Расщелина губы		То же
Врожденный порок сердца		Материнское
Семейные опухоли клубочков	*11*	Отцовское
Синдром ломкой хромосомы *X*	*X*	Материнское
Синдром Гольденхара		То же
Хорея Гентингтона (ювенильная форма)	*4*	Отцовское
Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз		То же
Злокачественная гипертермия	*19*	Материнское
Миотоническая дистрофия (врожденная)	*19*	То же
Нарколепсия	*6*	» »
Дефекты невральной трубки		Отцовское
Нейрофиброматоз I	*17*	Материнское
Нейрофиброматоз II	*22*	То же
Поликистоз почек (два локуса)	*16* и ?	Материнское и отцовское
Поликистоз яичников		Материнское
Синдром Прадера—Вилли	*15*	Отцовское
Псориаз		То же
Псевдопсевдогипопаратиреоз	*20*	Материнское
Спиноцеребеллярная атаксия		Отцовское
Туберозный склероз		Материнское
Синдром Видемана—Беквита	*11*	То же
Билатеральная спорадическая ретинобластома	*13*	» »
Агенезия почек, аномалии лица	*16*	» »
Синдром лицевых аномалий, микрокрании, аномалий респираторного тракта, гепатомегалии	*14*	Отцовское
Синдром Сильвера—Рассела	*7*	Материнское
Синдром умственной отсталости, низкого роста, преждевременного полового созревания	*14*	То же

Наиболее убедительные данные получены при синдроме Прадера—Вилли (СПВ) и синдроме Энжельмена (СЭ), которые, имея существенно разные клинические проявления, в своей основе имеют сходные молекулярно-цитогенетические изменения (табл. 6.2 и 6.3).

Таблица 6.2. **Корреляция генотип—фенотип при синдроме Энжельмена**

Симптом	*Del 15q11—q13* (70—75 %)	ОРД (2—3 %)	Мутации «импринтинга» (3—4 %)
Тяжелая умственная отсталость	+	+	+
Отсутствие речи	+	+	+
Атаксия	+	+	+
Судороги	+	+	+
Пароксизмы смеха	+	+	+
Гиперактивность	+	+	+
Аномалии ЭЭГ	+	+	+
Характерное лицо	+	+	+
Гипопигментация	+	+	–

Таблица 6.3. **Корреляция генотип—фенотип при синдроме Прадера—Вилли**

Симптом	*Del 15q11—q13* (70—75 %)	ОРД (20—25 %)	Мутации «импринтинга» (3—4 %)
Мышечная гипотония	+	+	+
Ожирение	+	+	+
Полифагия	+	+	+
Характерное лицо	+	+	+
Умственная отсталость	+	+	+
Гипогонадизм	+	+	+
Акромикрия	+	+	+
Низкий вес при рождении	–	+	–
Низкий рост при рождении	–	+	–
Гипопигментация	+	+	–

Наиболее частой причиной возникновения СПВ и СЭ является протяженная (до 4 млн п.н.) делеция критического района 15(*q11—q13*), которую находят у 70—75 % больных с этими синдромами. Делецию при СПВ обнаруживают на отцовской хромосоме *15*, а при СЭ делеция той же области —

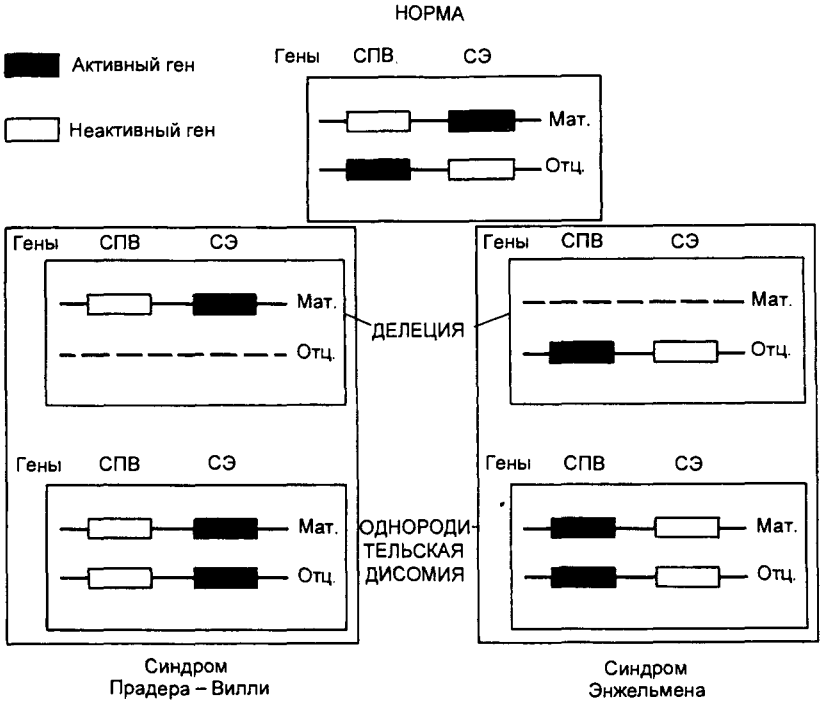


Рис. 6.3. Механизмы возникновения синдромов Прадера—Вилли и Энжельмена через делецию участка хромосомы *15* или однородительскую дисомию по хромосоме *15*.

СПВ — синдром Прадера—Вилли; СЭ — синдром Энжельмена; мат. — материнская хромосома; отц. — отцовская хромосома.

на ее материнском гомологе. Второй причиной возникновения СПВ и СЭ оказалась однородительская дисомия, т.е. наследование обоих гомологов хромосомы *15* от одного из родителей. С помощью ДНК-маркеров региона делеции путем блотт-гибридизации по Саузерну, а также анализа метилирования было продемонстрировано различное родительское происхождение хромосомы *15*: в первом случае отцовское, во втором — материнское. Поскольку этот регион хромосомы *15* идентичен аналогичному региону хромосомы *2* мыши, для которого хорошо известен геномный импринтинг, исследования стали проводить в этом направлении. Оказалось, что регион СПВ активен на отцовской хромосоме (при наличии делеции на отцовской хромосоме или материнской ОРД отсутствуют отцовские гены) и не активен на материнской (рис. 6.3). Из рис. 6.3 видно, что при СПВ не экспрессируются отцовские гены, а при СЭ — материнские гены. Материнская

ОРД наблюдается в 25 % случаев СПВ, а отцовская ОРД становится причиной возникновения СЭ в 3—5 % случаев.

В последние годы появились сообщения еще об одной причине развития этих синдромов у пациентов, у которых не было найдено ни типичных делеций, ни ОРД, но зато в семьях таких больных встречались повторные случаи синдрома. В ходе исследования в проксимальном участке хромосомы *15* были обнаружены противоположно импринтированные гены — кандидаты СПВ и СЭ, соответственно *SNRPN* и *UBE3A*, в которых выявили мутации. Ген *SNRPN* кодирует полипептид N малого ядерного рибонуклеопротеина, активно экспрессируется исключительно на отцовской хромосоме *15* и репрессирован на материнском гомологе, т.е. мутации в этом гене вовлечены в патогенез СПВ. Критический регион для СЭ расположен дистальнее (локус *D15S10*), который экспрессируется только в материнских хромосомах. Предполагают, что мутации при СЭ есть в гене *UBE3A,* кодирующем убиквитинлигазный белок 3А. Экспрессия этого белка выявлена во всех тканях человека, причем в ряде структур мозга ген *UBE3A* активен лишь на материнской хромосоме. Дефицит материнской копии этого гена в клетках Пуркинье (грушевидных невроцитах мозжечка) и нейронах гиппокампа может, по-видимому, объяснить клиническую картину СЭ (умственная отсталость, атаксия, тремор и др.). Таким образом, в районе хромосомы *15(q11—q13)* имеются близко расположенные, но противоположно импринтированные локусы, отвечающие за возникновение этих двух синдромов.

Эта область хромосомы *15* чрезвычайно существенна для нормальной переустановки геномного импринтинга. Она названа *центром импринтинга* (IC). Мутации в данной области приводят к ошибкам импринтинга, т.е. теряется способность стирать отпечаток предшествующего поколения. Так, если в сперматогенезе отца не происходит замены «женского» импринта на «мужской» на его материнской хромосоме, то в следующем поколении возникнет состояние, аналогичное материнской ОРД, которое будет сопровождаться фенотипом СПВ. Нарушение установления «женского» эпигенотипа на отцовских хромосомах в овогенезе матери приведет к развитию СА у потомства.

Повторный риск для трех групп семей при СПВ и СЭ будет существенно различаться. Так, при делециях он будет ниже 1 %, при ОРД риск также низкий, но в этом случае нужно учитывать возраст матери, который может увеличивать риск. При мутациях в центре импринтинга повторный риск будет существенно выше не только для родителей больного, но и ближайших родственников.

Достаточно хорошо изучен в плане импринтинга также синдром Беквита—Видемана (СБВ), имеющий следующие

основные признаки: макросомию, макроглоссию, пупочную грыжу, повышенную предрасположенность к опухолям. При нем обнаруживают структурные и функциональные аномалии критического района короткого плеча хромосомы *11*. Гены-кандидаты для СБВ (*CDKN1C* и *IGF2*) расположены в этом регионе (*11p15.5*), где находится кластер импринтированных генов. Среди семейных случаев СБВ почти в 40 % выявляют мутации гена *CDKN1C*, а в спорадических — не более 5 %. В гене, экспрессирующемся с отцовской хромосомы, мутации не выявляются, но у больных с этим синдромом найдена диаллельная экспрессия гена, т.е. ген начинает экспрессироваться с материнской хромосомы, либо диаллельная экспрессия является результатом отцовской ОРД. Такое явление называют *потерей импринтинга,* его обнаруживают у 20 % больных СБВ. Кроме того, многие другие гены из кластера генов, расположенных в этом регионе, проявляют эффект импринтинга, который может приводить к заболеванию. Суммарно структурную и функциональную патологию при СБВ можно определить в 85—95 % случаев.

Связь геномного импринтинга с другой наследственной патологией человека на уровне хромосом или отдельных генов также отчетливо прослеживается и в настоящее время широко изучается. Так, например, при хорее Гентингтона и спинно-мозжечковой атаксии I заболевание возникает раньше и протекает тяжелее, если унаследованные гены имеют отцовское происхождение. При нейрофиброматозе 1 и 2, миотонической дистрофии, наоборот, заболевание имеет более раннее начало и тяжелое течение при унаследовании мутантных генов от матери. Не вызывает сомнения причастность геномного импринтинга к этиологии опухолевого роста. Выключение импринтинга, а также потеря гетерозиготности или ОРД по хромосомам или их участкам, содержащим импринтированные локусы, могут приводить к функциональной нуллисомии генов-супрессоров опухолевого роста или к аберрантной экспрессии протоонкогенов, что может лежать в основе возникновения рака. Кроме того, вероятность ОРД повышается не только с возрастом матери, но и у носителей изохромосом, робертсоновских и реципрокных транслокаций. Следует иметь в виду, что ОРД (изодисомия) может привести к гомозиготизации определенных регионов хромосомы и быть причиной аутосомно-рецессивной патологии. Такие случаи описаны, например, при муковисцидозе.

В последние годы с помощью молекулярно-генетических методов феномен геномного импринтинга наблюдают и при мультифакториальных заболеваниях. Например, четко выраженный отцовский импринтинг обнаружен при атопическом дерматите, материнский — при бронхиальной астме и атопии

у детей. При инсулинзависимом сахарном диабете выявлена более высокая вероятность отцовского импринтинга. Ген инсулина у человека расположен в кластере импринтированных генов *11p15* и гомологичен локусам в мышином геноме, подверженным импринтингу. Кроме того, обнаружена ОРД отцовского происхождения у детей с неонатальным сахарным диабетом.

Точные механизмы, лежащие в основе дифференциальной экспрессии материнских и отцовских геномов, пока не известны. Основную роль в этом процессе отводят специфическому метилированию цитозиновых оснований ДНК. Важнейшими особенностями метилирования ДНК являются, во-первых, стабильное сохранение в ряду многих поколений клеток, а во-вторых, прямое или косвенное влияние на экспрессию генов. Специфическое для пола метилирование некоторых участков генома устанавливается во время гаметогенеза. Известно, что некоторые повторяющиеся и даже уникальные последовательности ДНК являются недометилированными в яйцеклетках и гиперметилированными в сперматозоидах. Такие различия между родительскими хромосомами сохраняются и после оплодотворения и стабильно передаются в следующие клеточные поколения. Как правило, активный ген ассоциируется со сниженным метилированием или его отсутствием, а неэкспрессирующий генетический регион — с гиперметилированием. Тканеспецифичное метилирование цитозиновых остатков ДНК осуществляется в ходе гамето- и эмбриогенеза с помощью ДНК-метилтрансфераз.

Значительная доля импринтированных генов (до 15 %) ассоциирует с антисмысловыми транскриптами. Такие транскрипты представлены обычно антисмысловой РНК, происходящей из интронов некоторых генов, и колинеарной ДНК. Эта антисмысловая РНК не выполняет кодирующих функций и, возможно, является регуляторной. Предполагают, что существуют и другие механизмы, регулирующие дифференциальную активность отцовских и материнских генов.

Описывают две *модели смены эпигенотипа хромосом в гаметогенезе*. Согласно первой, переключение эпигенотипа происходит только в той из гомологичных хромосом, которая унаследована от родителя противоположного пола, а вторую хромосому модификации не затрагивают. Вторая модель предполагает предварительное устранение («стирание») существующего эпигенотипа на обеих родительских хромосомах с последующим установлением импринта, соответствующего данному полу. За последние годы в результате многочисленных исследований метилирования и функционирования импринтированных генов в клетках зародышевого пути были получены убедительные доказательства в пользу второго предположения.

Таким образом, хотя роль метилирования в обеспечении аллельспецифической экспрессии генов несомненна, остается неясным, является ли метилирование первичным эпигенетическим сигналом, который «стирается» и устанавливается в гаметогенезе, или представляет собой некий вторичный процесс по отношению к более ранней стадии импринтинга и служит лишь для поддержания ранее установленного импринта.

Хотя в настоящее время не вызывает сомнения, что метилирование ДНК является эпигенетической меткой и оно достаточно хорошо изучено и характерно практически для всех импринтированных генов и локусов, нельзя исключить и другие пока еще неизвестные механизмы. Дальнейшее изучение геномного импринтинга (особенно в рамках функциональной геномики) будет иметь существенное значение для понимания тонких механизмов регуляции генной активности в онтогенезе и его связи с патологией человека.

Митохондрии являются клеточными органеллами. В них осуществляется ряд важных биохимических цепей реакций, из которых особенное значение для энергетического обмена клетки имеет окислительное фосфорилирование. В результате этого процесса происходит образование молекул АТФ, основного источника энергии во многих биохимических превращениях.

Митохондрии имеют собственную ДНК, и в каждой митохондрии содержится 10 и более молекул ДНК. Геном мтДНК полностью расшифрован. Он включает 16 569 нуклеотидов, которые образуют двунитевую кольцевую молекулу. В митохондриальном геноме есть гены для двух рибосомальных РНК, 22 тРНК и 13 полипептидов, участвующих в реакциях окислительного фосфорилирования, мтДНК не содержит интронов.

Поскольку мтДНК содержится в цитоплазме яйцеклеток, она наследуется только по материнской линии. В цитоплазме яйцеклетки тысячи митохондрий и, следовательно, десятки тысяч молекул мтДНК. В то же время в сперматозоиде имеется только несколько молекул мтДНК, которые не попадают в оплодотворяемое яйцо.

Мутации в мтДНК возникают в 10 раз и более чаще, чем в ядерной ДНК. Если в клетке содержится смесь из нормальной и мутантной мтДНК, то это называют гетероплазмией, а если только один тип мтДНК — гомоплазмией.

Классификация митохондриальных болезней базируется на двух принципах: 1) участие мутантного белка в реакциях окислительного фосфорилирования; 2) кодируется ли мутантный белок мтДНК или ядерной ДНК.

Точковые мутации в генах мтДНК, которые кодируют субъединицы белков, участвующих в окислительном фос-

форилировании, митохондриальные тРНК и рРНК вызывают такие заболевания, как атрофия зрительных нервов Лебера, синдром нейропатии, атаксии и пигментной дистрофии сетчатки (NARP), синдром миоклонус-эпилепсии и рваных красных мышечных волокон (MERRF), синдром митохондриальной энцефаломиопатии и инсультоподобных эпизодов (MELAS). К митохондриальным заболеваниям, обусловленным делециями или дупликациями, относятся синдром Кернса—Сайра (миопатия, мозжечковые нарушения и сердечная недостаточность), синдром Пирсона (панцитопения, молочнокислый ацидоз и недостаточность поджелудочной железы), а также хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, которая проявляется птозом.

Еще одним исключением из менделевских правил наследования является геномный импринтинг, когда оба родителя передают потомкам совершенно идентичные гены, но эти гены несут специфический отпечаток пола родителей, т.е. отцовские и материнские гены активированы или супрессированы по-разному.

Геномный импринтинг — эпигенетическое явление, так как наследуются изменения генной активности, обусловленные родительским происхождением хромосом или их фрагментов, а не структурные перестройки генетического материала (мутации).

У человека эффект импринтинга обнаружен в связи с наличием в хромосомном наборе фрагментов или целых хромосом одного (материнского или отцовского) происхождения — так называемая однородительская дисомия (ОРД), т.е. наблюдается качественный, но не количественный хромосомный дисбаланс. Известны два основных механизма образования ОРД у человека: коррекция трисомии до дисомии (гетеродисомия), происходящая в 1-м мейотическом делении, и коррекция моносомии до дисомии (изодисомия) — во 2-м мейотическом делении.

Импринтированные гены и их транскрипты обнаружены на многих хромосомах человека — *1, 5, 6, 7, 11, 13, 15, 19, 20* и *X*.

В последние годы интенсивно изучается эффект геномного импринтинга в связи с различной патологией у человека. Заболеваний, в основе этиологии которых лежит нарушение функции импринтированных участков генома («болезни импринтинга»), насчитывается более 30. Наиболее изучены синдромы Прадера—Вилли (СПВ) и Энжельмена (СЭ). Самой частой причиной возникновения СПВ и СЭ является протяженная (до 4 млн п.н.) делеция критического района *15(q11—q13)*, которую находят у 70—75 % больных с этими синдромами.

Глава 7 ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИНЖЕНЕРИЯ И ПРОЕКТ «ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА»

Мы уже неоднократно в предыдущих главах ссылались на различные методы молекулярной генетики, которые используют для идентификации генов менделирующих наследственных болезней человека, и на международную программу «Геном человека». В этой главе мы рассмотрим, что представляют собой методы генетической инженерии и в чем состоит существо проекта «Геном человека».

В феврале 2001 г. одновременно в двух журналах, «Nature» и «Science», были представлены результаты чернового сиквенса всего генома человека, полученные независимо друг от друга международным консорциумом «Проект "Геном человека"» и частной компанией «Celera», для которой сиквенс генома человека является коммерческим предприятием. Эти публикации, несмотря на незавершенность сиквенса генома, являются значительным достижением всей биологической науки и медицины. Дискуссии о возможности выполнения проекта «Геном человека» возникли в США еще в 1985 г., но официальное объявление о начале проекта прозвучало только в октябре 1990 г. К этому времени, с точки зрения организаторов проекта, появились минимальные технические условия для его выполнения.

7.1. ТЕХНОЛОГИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ ДНК

Действительно, к моменту объявления о начале программы «Геном человека» сформировалось целое направление в молекулярной генетике, которое получило название *«генетическая инженерия»,* или *«технология рекомбинантных ДНК».* Последняя может быть разделена на две большие области: методы клонирования ДНК и методы анализа ДНК, прежде всего *сиквенса,* т.е. определения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК.

7.2. КЛОНИРОВАНИЕ ДНК

Клонирование ДНК *in vivo* включает 6 этапов: 1) получение фрагментов ДНК, в том числе генов или их частей с помощью ферментов рестрикции; 2) рекомбинация фрагментов, 3) вставка фрагмента ДНК в вектор; 4) трансформация с помощью вектора организма хозяина; 5) скрининг на рекомбинантный вектор и 6) отбор интересующих исследователя клонов.

7.2.1. Рестрикционные ферменты

В каждой хромосоме человека имеется только одна непрерывная нить ДНК. Она сложно упакована для того, чтобы поместиться в хромосоме. Манипулировать с молекулой ДНК такой длины практически невозможно. Поэтому открытие в 70-х годах XX в. особых бактериальных ферментов, разрезающих ДНК на отдельные фрагменты, было очень кстати. Ферменты были названы *рестриктазами* или *эндонуклеазами*. У бактерий эти ферменты служат для защиты от проникновения в клетку чужеродной ДНК. Обычно рестриктазы распознают так называемые *палиндромные последовательности* нуклеотидов, наблюдающиеся в двух нитях ДНК и состоящие из 4—6 нуклеотидов. «Палиндромные» означает одинаковые последовательности нуклеотидов, если их читать в одном и том же направлении, например от 5'- к 3'-концу в обеих комплементарных нитях ДНК. Примеры нескольких рестриктаз показаны в табл. 7.1.

Таблица 7.1. **Некоторые рестриктазы, а также последовательности нуклеотидов, которые они распознают, и сайты рестрикции в этих последовательностях**

Рестриктаза	Бактерия, ее источник	Сайт рестрикции 5' 3'
Eco RI	Escherichia coli RY 13	Г≠ААТТЦ
Hind III	Haemophilus influenzae RD	А≠АГЦТТ
Pst I	Providencia stuartii	ЦТГЦА≠Г
Bam HI	Bacillus amyloliquefaciens H	Г≠ГАТЦЦ
Hpa I	Haemophilus parainfluenzae	ГТТ≠ААЦ

7.2.2. Рекомбинация фрагментов ДНК

Рестриктазы разрезают обе нити ДНК, которые в результате образуют либо *тупые* (как в случае Hpa I), либо *липкие* (как для остальных рестриктаз, показанных в табл. 7.1) концы (рис. 7.1). ДНК одного организма разрезается определенной рестриктазой в строго определенных местах, поэтому такая ДНК после рестрикции (которую также называют перевариванием) всегда будет давать один и тот же набор фрагментов. Если использовать один вид рестриктазы для разрезания ДНК из разных организмов, то набор фрагментов окажется различным, но последовательность нуклеотидов в местах раз-

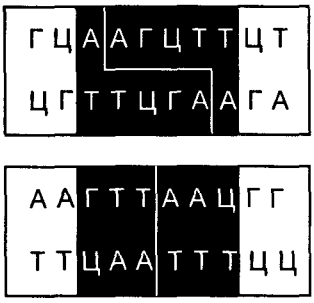


Рис. 7.1. Липкие и тупые концы, образующиеся после рестрикции двойной нити ДНК рестриктазами Hind III и Hpa I.

Черным цветом выделены последовательности нуклеотидов, распознаваемые рестриктазами.

резания будет у всех фрагментов одной и той же и, следовательно, комплементарной друг другу при образовании у фрагментов липких концов. Последние называют липкими, поскольку из-за комплементарности они могут соединяться с другими фрагментами, образованными той же самой рестриктазой или другой рестриктазой, образующей такие же концы. Объединение фрагментов, обладающих липкими комплементарными концами, ускоряется и стабилизируется специальным ферментом, который называют *лигазой*. Таким образом, если одной рестриктазой разрезать ДНК двух разных видов и смешать фрагменты, то может образоваться совершенно новая, не существующая в природных условиях молекула *рекомбинантной ДНК*.

Для того чтобы интересующий исследователя фрагмент ДНК можно было секвенировать, его необходимо размножить. Это можно сделать двумя разными методами, переместив его в клетку хозяина или размножив его *in vitro*.

7.2.3. Внедрение фрагментов ДНК в клетку хозяина с помощью векторов

Для перемещения фрагмента ДНК в клетку хозяина обычно используют специальные конструкции, которые называют *векторами*. Наиболее часто в качестве векторов применяют бактериальные плазмиды[1], бактериофаги[2], космиды[3], бакте

[1]Плазмиды представляют собой кольцевую двунитевую ДНК, которая содержит гены резистентности к антибиотикам и тяжелым металлам. Плазмиды располагаются внехромосомно в бактериальной клетке и стабильно наследуются. Обычно в плазмиде имеется несколько сайтов рестрикции для разных рестриктаз. Гены устойчивости к антибиотикам плазмиды используют для отбора клонов, содержащих чужеродную ДНК. В плазмиду можно встроить до 10 тыс. п.н. чужеродной ДНК.

риальные[4] и дрожжевые[5] искусственные хромосомы. Недавно было предложено использовать в качестве векторов искусственные хромосомы человека[6]. Исследуемый фрагмент ДНК встраивается в соответствующий вектор (рис. 7.2). Вектор доставляет этот фрагмент в клетку хозяина (обычно бактериальные клетки для облегчения встраивания вектора обрабатывают специальным методом), где он проходит независимую от хозяина репликацию, так что образуются многочисленные копии исследуемого фрагмента ДНК или, иными словами, происходит его клонирование. Как правило, векторы трансформируют относительно небольшое число бактериальных клеток.

7.2.4. Скрининг клеток-хозяев на рекомбинантный вектор и отбор интересующих исследователя клонов

После того как трансформированные бактериальные клетки размножатся в культуральной среде, их рассевают на питательный агар в чашки Петри. Обычно, чтобы облегчить скрининг трансформированных бактерий, чужеродная ДНК встраивается в вектор таким образом, что она разрушает ген устойчивости к какому-либо антибиотику. В результате трансформированная клетка оказывается чувствительной к этому антибиотику и ее можно выявить на селективном агаре

---

[2]Бактериофаги — это бактериальные вирусы, содержащие ДНК в виде линейной двунитевой структуры со свисающими липкими концами, так называемые cos-последовательности. Чаще в качестве векторов используют лямбда-фаги, в которые можно встроить до 40 тыс. п.н. чужеродной ДНК. Однако существуют фаги (например, P1), в которые можно встроить до 100 тыс.п.н.

[3]Космида — это плазмида, из которой удалена часть ДНК для того, чтобы вставить больший по размерам фрагмент чужеродной ДНК, но оставлены гены, обеспечивающие ее размножение.

[4]Бактериальные искусственные хромосомы. Плазмида фертильности у E.coli (так называемый F-фактор) способна включить фрагмент чужеродной ДНК размером до 300 тыс. п.н. Кроме того, она лучше сохраняет стабильность структуры чужеродной ДНК. Плазмида с чужеродной ДНК образует искусственную бактериальную хромосому, или BAC. Комбинация из фага P1 и F-фактора образует систему, которая называется PAC и способна вместить 150 тыс. п.н. чужеродной ДНК.

[5]Искусственные дрожжевые хромосомы (YAC) представлены плазмидой, в которую встроена последовательность ДНК. Из последней образуются центромера и теломера искусственной хромосомы, а также автономный центр репликации. В такую искусственную дрожжевую хромосому может быть вставлен фрагмент ДНК размером до 1000 тыс. п.н.

[6]В искусственных хромосомах человека, как и в YAC, имеются центромера и теломера. Такая конструкция может включить до 10 млн п.н. Предполагают, что такая искусственная хромосома может встроиться в ядро, где она себя будет вести, как и другие хромосомы.

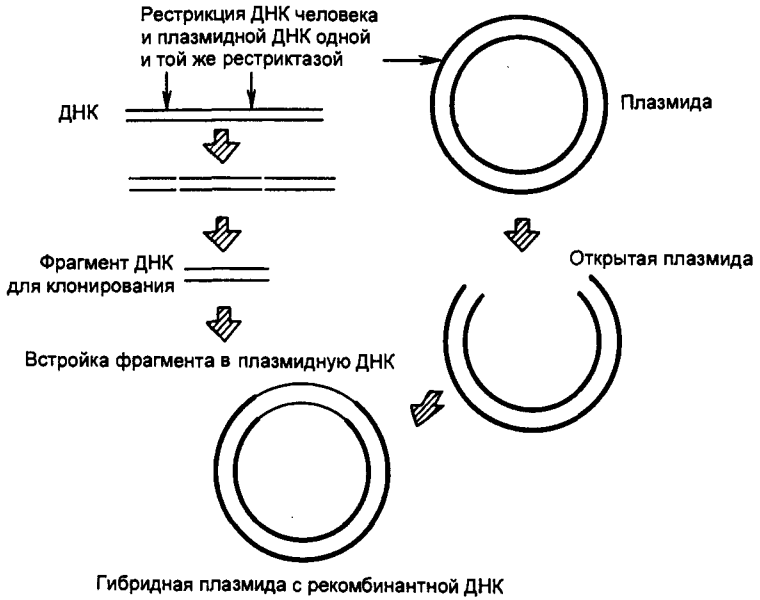


Рис. 7.2. Встраивание исследуемого фрагмента ДНК в бактериальную плазмиду, которая может быть использована как вектор для клонирования этого фрагмента.

с добавлением соответствующего антибиотика. Для этого с исходной чашки Петри с выросшими на ней колониями делают реплики методом отпечатков. Колонии, выросшие на репликах, сравнивают с колониями на исходной чашке Петри и выявляют колонии, возникшие из трансформированной бактериальной клетки. Клонированную чужеродную ДНК можно теперь обнаружить с помощью ее гибридизации с радиоактивно меченной пробой или зондом ДНК. Зонды ДНК или РНК представляют собой однонитевые последовательности, меченные либо радиоактивным фосфором, либо нуклеотидами, мечеными флюоресцентными красителями. Они могут быть получены из разных источников. В зависимости от цели, преследуемой исследователем, это могут быть последовательности генов, мРНК, кДНК[1], олигонуклеотидные последовательности, синтезированные химическим путем и представляющие собой нуклеотидные последовательности, кодирующие часть какого-то белка и т.д.

[1]кДНК — это последовательность нуклеотидов, полученная с помощью обратной транскрипции молекулы мРНК, что может быть достигнуто при использовании особого фермента, обратной транскриптазы. Следовательно, кДНК представляет собой кодирующую часть гена.

Для того чтобы с помощью ДНК-зонда выявить, есть ли среди клонированных фрагментов ДНК комплементарные зонду последовательности, его необходимо гибридизовать с этими фрагментами, которые предварительно должны быть денатурированы, т.е. превращены в однонитевые структуры или щелочью, или нагреванием. Такая процедура гибридизации зонда ДНК, конечно, может быть осуществлена не только с клонированными, но и любыми другими последовательностями ДНК, полученными, например, после рестрикции геномной ДНК и т.д. Гибридизацию зонда ДНК с фрагментами ДНК, полученными после клонирования или рестрикции или того и другого, производят после их электрофореза в агарозном геле, где они распределяются в соответствии с размерами (чем короче фрагмент, тем быстрее он движется в геле), денатурации и перенесения на нитроцеллюлозный или нейлоновый фильтр, с которым однонитевые последовательности ДНК прочно связываются. Метод перенесения однонитевых фрагментов ДНК на фильтр и их связывания с фильтром получил название по имени его создателя *Саузерн-блоттинга.* Если на приготовленный таким образом фильтр наносят меченный тем или иным способом зонд ДНК, то при наличии на фильтре искомого фрагмента ДНК происходит его гибридизация с зондом, что можно выявить с помощью радиоавтографии либо люминесцентного окрашивания (рис. 7.3). Если искомым фрагментом является мРНК, то процедуру ее связывания с фильтром называют *Нозерн-блоттингом.* Нозерн-блоттинг используется нередко для выявления временны́х и тканевых особенностей проявления генов.

7.2.5. Создание геномных библиотек

Рестрикция геномной ДНК на фрагменты и клонирование фрагментов с помощью различных векторов создали основу формирования *геномных библиотек.* Для этого геномная ДНК разрезается или, как говорят, переваривается определенной рестриктазой, а образующиеся фрагменты клонируются с помощью различных векторов, для чего используют *методы рекомбинантной ДНК.* Геномная библиотека должна содержать не только гены, но и всю некодирующую ДНК, расположенную между генами. Поскольку переваривание рестриктазой производят неполное так, что одни сайты, специфические для рестриктазы, разрезаются, а другие нет, то образуются фрагменты ДНК с частично перекрывающимися последовательностями нуклеотидов. Это облегчает последующее восстановление картины расположения фрагментов в нативной ДНК. Кроме геномных библиотек,

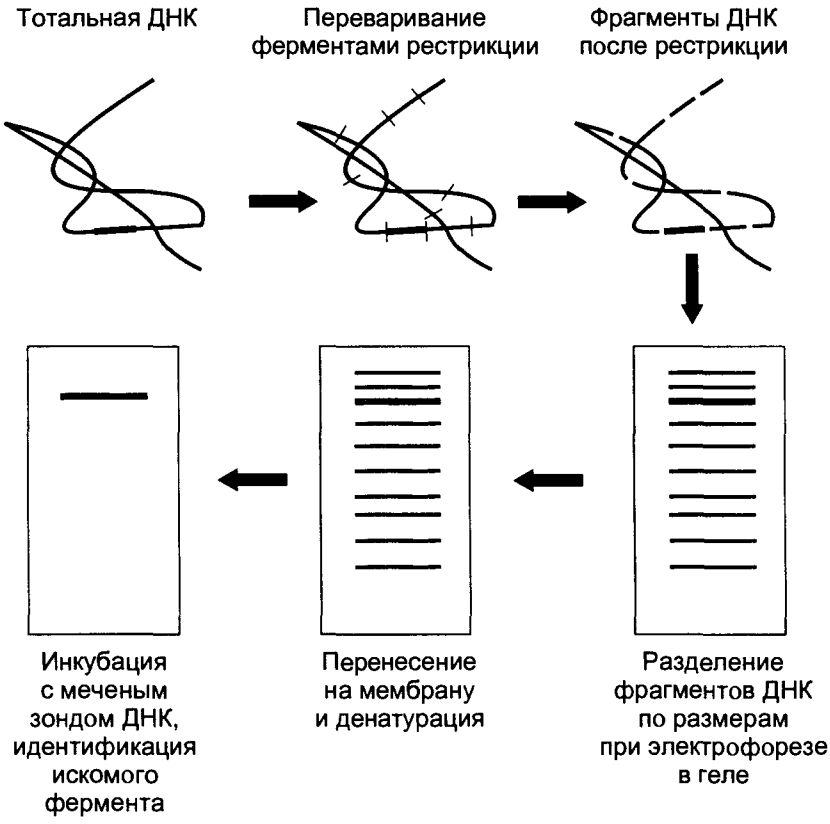


Рис. 7.3. Метод Саузерн-блоттинга для идентификации определенного фрагмента ДНК, или гена.

существуют *библиотеки кДНК*. Они содержат только экзоны генов, поскольку получаются на основе зрелой мРНК с помощью фермента, называемого *обратной транскриптазой*. Обратная транскриптаза на матрице мРНК создает комплементарную нить ДНК, которая затем превращается в обычную двунитевую ДНК с помощью *ДНК-полимеразы*. Затем такие молекулы кДНК клонируются в бактериальных клетках точно так же, как и геномная ДНК. Еще один тип ДНК-библиотек — *хромосомоспецифические библиотеки*. Для их создания хромосомы разделяют с помощью проточной цитометрии, которая позволяет выделить отдельные хромосомы. ДНК, полученная после такой сортировки, будет преимущественно представлять определенную хромосому. Затем получают фрагменты ДНК отдельной хромосомы перевари-

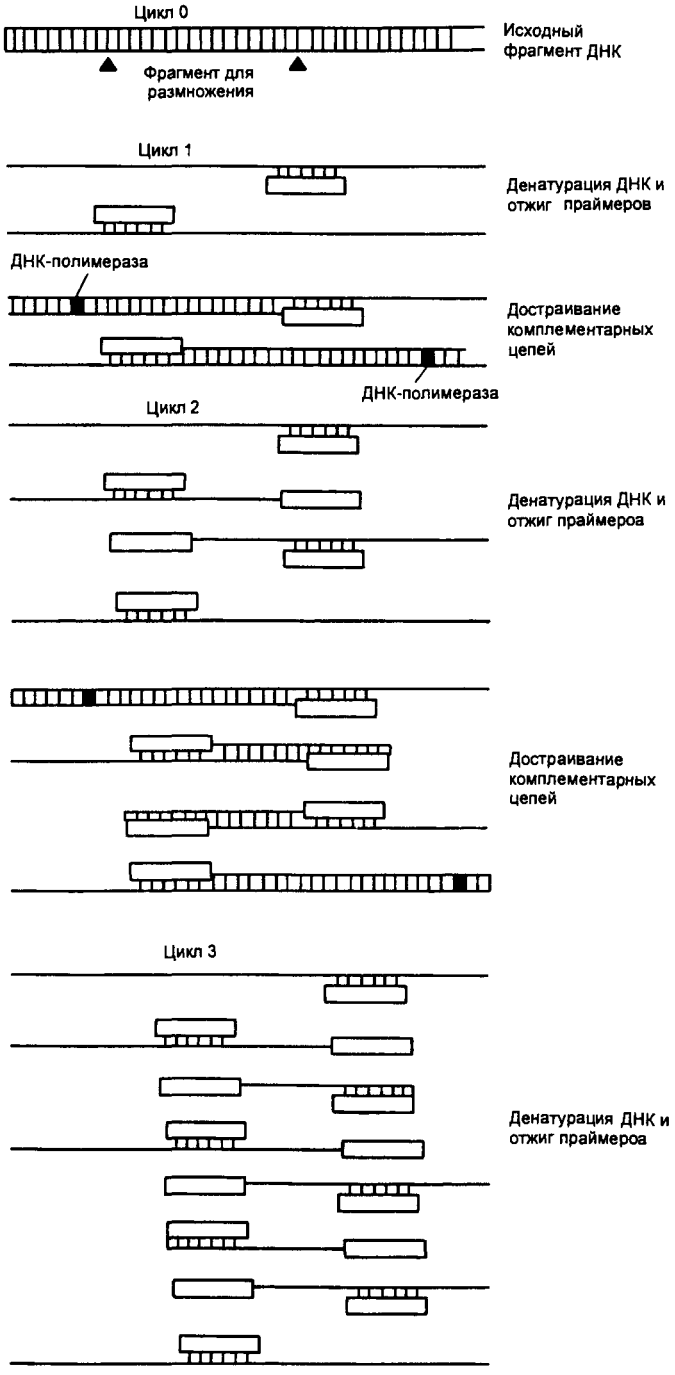
ванием с той или иной рестриктазой и клонируют их обычным путем. Различные библиотеки ДНК широко используют при реализации программы «Геном человека», а также для других целей, например при поиске полиморфных ДНК-маркеров.

7.2.6. Клонирование последовательностей ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Кроме описанного способа клонирования последовательностей ДНК *in vivo*, существует также способ клонирования *in vitro*, который получил название *полимеразной цепной реакции* (ПЦР).

Обязательным условием для проведения ПЦР является знание последовательности нуклеотидов, фланкирующих клонируемую последовательность. Для проведения ПЦР необходимо предварительно синтезировать пару так называемых *праймеров,* которые представляют собой олигонуклеотиды, т.е. короткие последовательности нуклеотидов (примерно по 20 п.н.), комплементарных фланкирующим последовательностям размножаемого фрагмента ДНК. После денатурации изучаемого фрагмента ДНК, т.е. его разделения на две нити при высокой температуре (94 °С), температуру снижают примерно до 55 °С, в реакционную смесь добавляют праймеры, которые комплементарно связываются с соответствующими участками этих нитей, и особую термостабильную ДНК-полимеразу, а также набор из 4 свободных нуклеотидов. ДНК-полимераза на каждой цепи достраивает комплементарную цепь (достраивание цепей ДНК производят при промежуточной температуре, обычно при 72 °С). Затем следует денатурация вновь образованных ДНК цепей с помощью температурной обработки, к которой ДНК-полимераза не чувствительна. К вновь образованным нитям фрагмента ДНК снова присоединяются свободные праймеры, и достраивание комплементарных цепей с помощью ДНК-полимеразы происходит теперь уже на 4 нитях исследуемой ДНК. Затем снова следует денатурация вновь образованной ДНК, и цикл достраивания повторяется теперь уже на 8 нитях (рис. 7.4).

Так может повторяться до бесконечности или до исчерпания свободных нуклеотидов в реакционной смеси, но обычно 20—30 циклов хватает, чтобы получить достаточное количество ДНК изучаемого фрагмента для любых последующих манипуляций с этим фрагментом. Температурный режим в каждом цикле сохраняют таким же, как и для первого цикла.


Цикл 0
Исходный фрагмент ДНК
Фрагмент для размножения
Цикл 1
Денатурация ДНК и отжиг праймеров
ДНК-полимераза
Достраивание комплементарных цепей
ДНК-полимераза
Цикл 2
Денатурация ДНК и отжиг праймероа
Достраивание комплементарных цепей
Цикл 3
Денатурация ДНК и отжиг праймероа

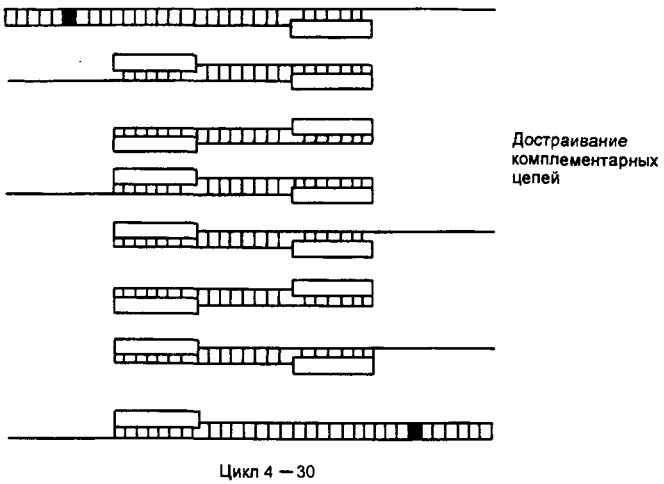


Рис. 7.4. Полимеразная цепная реакция (ПЦР).

7.2.7. Методы анализа структуры ДНК

Одна из таких манипуляций, может быть, самая важная в программе «Геном человека», заключается в *секвенировании фрагментов ДНК,* т.е. определении последовательности нуклеотидов во фрагменте. Именно эта процедура позволяет, в частности, расшифровать структуру гена, установить природу мутаций в нем, определить аминокислотную последовательность в молекуле белка, кодируемого этим геном, и т.д.

Наиболее распространенным методом, который используют для секвенирования ДНК, является *метод, разработанный Фредериком Сэнгером.* Этот метод называется еще *дидезокси-методом,* поскольку в нем применяют дидезоксинуклеотиды для терминации синтеза цепи ДНК. Дидезоксинуклеотиды похожи на обычные нуклеотиды, но в них отсутствует 3'-гидроксильная группа, и это препятствует образованию фосфодиэфирной связи со свободным нуклеотидом. В результате дидезоксинуклеотид, присоединившись к растущей цепи ДНК, этот синтез прекращает.

Чтобы осуществить сиквенс фрагмента ДНК, его сначала разделяют на две нити. Эти нити смешивают с радиоактивно меченным коротким праймером, смесью из 4 обычных нуклеотидов, ДНК-полимеразой и с одним из 4 дидезоксинуклеотидов (А,Т,Г,Ц), поэтому одновременно реакция синтеза с одним фрагментом ДНК идет в 4 пробирках, которые отличаются только по содержанию в ней определенного дидезоксинуклеотида. Репликация начинается с синтезированного отрезка ДНК, комплементарного праймеру, который присоеди-

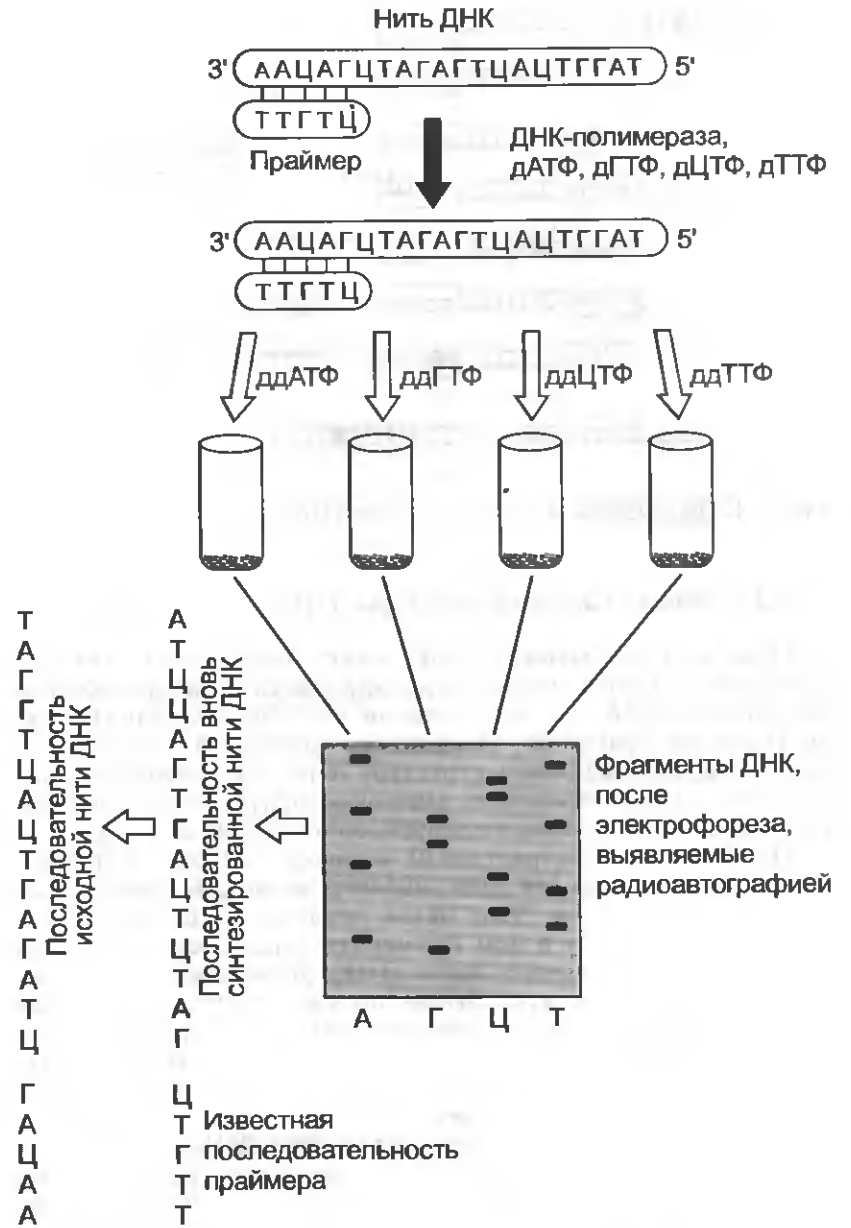


Рис. 7.5. Сиквенс ДНК с использованием метода Сэнгера (объяснения см. в тексте).

няется к комплементарной последовательности нити ДНК, и ДНК-полимераза, начиная от праймера, достраивает комплементарную цепь. Как только к этой цепи присоединяется дидезоксинуклеотид, ее синтез прекращается. Поскольку присоединение дидезоксинуклеотида происходит случайно, так как в реакционной смеси есть его нормальный аналог, то в каждой пробирке образуется набор цепей разной длины. Однако каждая цепь заканчивается соответствующим дидезоксинуклеотидом, который, напомним, разный в разных пробирках. В результате осуществляется мечение всех позиций в цепи, где находится каждый из 4 нуклеотидов. Чтобы эту метку выявить, достаточно с помощью электрофореза распределить цепи, образованные в каждой пробирке, по длине. Для этого проводят электрофорез продуктов синтеза цепей ДНК в каждой пробирке на одной пластинке рядом друг с другом, чтобы можно было сравнить положение каждого фрагмента по отношению к другим фрагментам. Так как каждая полоска на электрофореграмме будет соответствовать цепи ДНК, заканчивающейся одним из 4 нуклеотидов, то последовательность нуклеотидов в цепи может быть легко прочитана по тому порядку полос на геле (снизу вверх), который выявляется после радиоавтографии (радиоавтография обеспечивается тем, что в каждой синтезированной цепи ДНК есть радиоактивно меченный праймер) (рис. 7.5).

Реализация программы «Геном человека» потребовала разработки более быстрых методов сиквенса ДНК. Были разработаны на основе только что изложенного принципа методы автоматического сиквенса, в которых используют мечение либо праймеров, либо дидезоксинуклеотидов флюоресцентной или хемилюминесцентной меткой, выявляемой специальной лазерной системой обнаружения метки во время электрофореза. Сигналы из лазерной системы детекции поступают в компьютер, где на основе специальной программы они интерпретируются в терминах нуклеотидов, обозначаемых пиками разного цвета на мониторе компьютера. Автоматические секвенаторы позволяют ускорить получение результатов сиквенса в десятки или даже в сотни раз по сравнению с ручным сиквенсом. К июню 2000 г. группы, осуществлявшие сиквенс генома человека, проводили его со скоростью, эквивалентной однократному покрытию генома в течение 6 нед.

7.3. ПРОГРАММА «ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА»

Когда создавалась программа «Геном человека», были определены три основные цели этой программы: создание точной генетической карты, создание физической карты генома человека и сиквенс всего генома человека.

7.3.1. Создание генетической карты генома

Точную генетическую карту можно было создать при выполнении *двух условий:* обнаружении в геноме большого количества полиморфных генетических маркеров и наличия достаточного количества семей для анализа сцепления между этими маркерами и установления их взаимного расположения. Проблема генетических маркеров была разрешена после обнаружения различных типов ДНК-полиморфизмов. В порядке их введения в генетический анализ первым был обнаружен полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ), затем полиморфизм, обусловленный варьирующим числом тандемных повторов (VNTR-полиморфизм), следующим — полиморфизм мини-сателлитов, после него полиморфизм микросателлитов, в последнее время особенное распространение получил однонуклеотидный полиморфизм. Все перечисленные виды полиморфных маркеров обнаруживают менделевское кодоминантное наследование. Каждый из этих видов имеет свои преимущества и недостатки, но все вместе они позволяют маркировать геном человека с очень высокой плотностью.

Даже первые 4 типа полиморфизмов позволили создать генетическую картину генома человека, в которой маркеры располагались друг от друга на среднем расстоянии менее 1 сМ или менее 1 млн п.н. Установить взаимное расположение маркеров позволила коллекция, или банк иммортализованных линий клеток, полученных от всех членов нескольких сотен семей, которые включали не менее трех поколений. Этот банк клеточных линий был создан во Франции для изучения полиморфизма в системе HLA и очень пригодился для генетического картирования генома человека. После того как в каждой хромосоме было картировано и установлено взаимное расположение 10—15 полиморфных маркеров, работа с последующими маркерами очень упрощалась, так как вся работа проводилась на одних и тех же семьях (точнее на материале, полученном от членов этих семей).

7.3.2. Создание физической карты генома

Для того чтобы создать физическую карту генома, клонированные фрагменты генома человека также необходимо было маркировать. Это было сделано с помощью коротких сиквенсов в 100—200 п.н. концов фрагментов (последовательность из 18—20 нуклеотидов уже является уникальной для генома), так называемых STS (sequence tagged sites), хромосомная локализация которых точно известна. STS легко идентифицируются с помощью ПЦР. Получено более 50 000

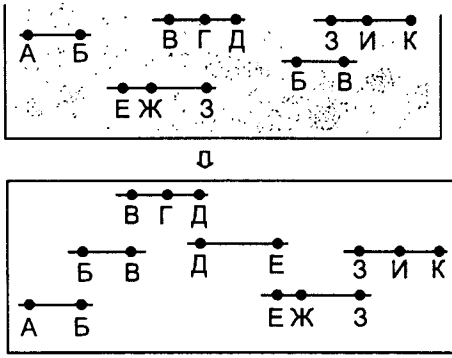


Рис. 7.6. Использование *STS* как маркеров перекрывания фрагментов ДНК при построении физической карты.

Вверху показаны фрагменты ДНК из геномной библиотеки, в которых найдены специфические *STS*, внизу — взаимное расположение фрагментов ДНК, определенное по расположению *STS*.

STS, разбросанных по геному, и во время физического картирования, когда устанавливается взаимное расположение ДНК фрагментов из геномных библиотек, эти STS используют как маркеры перекрывающихся сегментов ДНК (рис. 7.6). Из рис. 7.6 видно, что из перекрывающихся фрагментов ДНК, которые до этого могли быть клонированы в составе бактериальных, фаговых или дрожжевых искусственных хромосом, можно построить достаточно протяженные отрезки ДНК. Последние называют *контигами*. В свою очередь из контигов можно построить физическую карту хромосомы.

7.3.3. Сиквенс генома человека

Далее мы кратко остановимся на основных результатах «чернового» сиквенса генома человека, которые, как уже указывалось, были опубликованы в февральском номере журнала «Nature» за 2001 г. Они представляют собой результат деятельности международного консорциума по сиквенсу генома человека, в который вошли 20 исследовательских групп из США, Великобритании, Японии, Франции, Германии и Китая.

Понятие «*черновой вариант*» прежде всего относится к тому факту, что сиквенс не непрерывен — в нем имеются бреши. Поскольку таких брешей достаточно много, то невозможно расположить по порядку и ориентировать многие мелкие секвенированные последовательности. Неполнота сиквенса, естественно, пока создает проблемы для идентифика-

ции генов наследственных болезней, уникальных генов и других генетических структур.

Следует отметить, что за последнюю четверть XX в. были секвенированы геномы 599 вирусов и вироидов, 205 плазмид, 185 органелл, 31 эубактерии, 1 вида грибов, 2 видов животных и несколько других геномов. Опыт, накопленный в результате этой работы, был в полной мере использован при секвенировании генома человека.

Стратегия сиквенса генома человека в общественном проекте включала в себя получение генетической и физической карты генома человека, последующее введение в эти карты результатов сиквенса отдельных клонов геномной ДНК (стратегия сиквенса «клона за клоном»). Такой подход, по мнению организаторов программы, позволяет избежать ошибок в сиквенсе, особенно в областях повторов. Физическая карта человеческого генома имеет *клональную основу,* которая была разработана Olson еще в 1981 г. Подход заключается в следующем. Геном разрезался на сегменты, содержащие по 150 000 п.н., с помощью частичного переваривания сайтспецифическими эндонуклеазами. Эти большие сегменты ДНК помещали в искусственные бактериальные хромосомы (BAC) и вводили в бактерии, где они копировались при каждом делении бактерии. В результате образовались клоны идентичных молекул ДНК. Таких клонов, перекрывающих геном человека, должно быть примерно 20 000. Каждый клон полностью переваривался рестрикционной эндонуклеазой, отобранной для получения характерного паттерна малых фрагментов, или *фингерпринта клона.* Сравнение паттернов сайтов рестрикции позволяло обнаружить перекрывание между клонами, что дало возможность установить их взаимное расположение и выстроить по порядку. Кроме того, для установления порядка клонов использовали ранее разработанные карты STS (см. выше). В результате получилась физическая карта генома. Отдельные BAC-клоны разрезались на фрагменты и клонировались. Полученные в результате клонирования фрагментов субклоны секвенировали. Каждый раз секвенировали большое число одинаковых субклонов, чтобы быть уверенным в том, что каждый фрагмент оригинального BAC-клона проанализирован несколько раз и при этом не допущено ошибок. Сиквенсы отдельных фрагментов объединяли с тем, чтобы получить последовательность нуклеотидов в каждом исходном BAC-клоне. Наконец, сиквенс всего генома собирали путем соединения сиквенсов набора BAC, перекрывающих весь геном. Созданная таким образом карта сиквенса генома человека имеет более 1000 разрывов. Это может быть связано с рядом причин, в частности с тем, что исходные BAC-клоны не перекрывали весь геном, а также перекрывание между клонами было пропущено из-за присут-

ствия крупных повторов в геноме. Созданная в результате реализации проекта карта сиквенса включает последовательности, содержащие в среднем несколько миллионов пар нуклеотидов в длину. Сегменты такой длины достаточны, чтобы карту, основанную на клонах, наложить на другие карты с меньшим разрешением. Для этого была использована FISH-гибридизация *in situ* BAC-клонов. Положение на генетической карте секвенированных последовательностей определяли также относительно картированных STS. Таким путем секвенированные сегменты были расположены в определенном порядке и ориентированы в виде прерывистых пятен на генетической и цитогенетической картах, которые можно найти в интернете на сайтах http://www.ncbi.nlm.nih.gov/; http://www.gdb.org/hugo/; http://www.ensembl.otd/genome/central.

В общем секвенировано и собрано с помощью компьютерных программ в протяженные участки около 90 % эухроматиновых районов генома. Законченным, однако, можно считать сиквенс только для приблизительно ¼ генома, в котором каждая пара оснований секвенирована в среднем 8—10 раз (предполагают, что такое количество повторов сиквенса каждого нуклеотида будет достигнуто в окончательном сиквенсе для всего генома человека). Несмотря на неполноту сиквенса, целый ряд полученных с его помощью результатов уже сейчас представляет несомненный интерес. Это относится в первую очередь к углублению наших глобальных представлений об организации генома человека.

7.3.4. Некоторые особенности организации генома человека

Только 1,1—1,4 % всего секвенированного генома составляют последовательности, кодирующие белки. Это 5 % из 28 % сиквенса, последовательностей нуклеотидов, которые транскрибируются в РНК. Более 50 % ДНК представлено повторяющимися последовательностями разных типов: 45 % в 4 классах паразитических элементов ДНК, возникших из транспозонов [длинные вставочные элементы — LINE, короткие вставочные элементы — SINE, LTR (ретровирусоподобные) транспозоны и ДНК-транспозоны], 3 % в повторах, состоящих из нескольких нуклеотидов, и 5 % в недавних дупликациях больших сегментов ДНК, происходящих из разных частей генома. Количество классов 1 и 3, несомненно, возрастет, когда начнутся исследования гетерохроматиновых районов хромосом. Бóльшая часть паразитической ДНК возникла, вероятно, в результате обратной транскрипции РНК. Местами геном выглядит как море обратно транскрибированной РНК с небольшой примесью генов.

По-видимому, большинство повторов представляет собой паразитические, самодостаточные элементы ДНК, т.е. способные самовоспроизводиться, которые используют геном человека как удобного хозяина. Длинные вставочные элементы (LINE) содержат внутренние промоторы для РНК-полимеразы II и кодируют две открытые рамки считывания. Все необходимые для транскрипции регуляторные элементы содержат также LTR-транспозоны. Самодостаточная повторяющаяся ДНК у центромер и теломер организована в крупные сегменты. Редкость повторов в некоторых высокорегулируемых частях генома предполагает, что их инсерция может нарушать регуляцию генов и, следовательно, повторы могут быть вредными. Однако обогащение Alu-повторами обогащенных генами областей с большим содержанием ГЦ предполагает, что Alu-повторы обладают каким-то положительным эффектом. Повторы могут быть местом, где создаются гены с новыми функциями, а также происходит перестройка генов.

У человека все паразитические повторы ДНК кажутся старыми, практически нет доказательства продолжающихся реинсерций. Поэтому они могут быть использованы для анализа эволюционной истории генома. В противоположность геному человека геном мышей имеет массу вновь внедренных паразитических последовательностей, геном мыши выглядит более молодым и динамичным. В геноме человека обнаружены ГЦ- и АТ-богатые области. В ГЦ-богатых областях плотность генов выше, а средний размер интронов меньше. «Разбавление» интронами кодирующих последовательностей существенно затрудняет компьютерный поиск генов. Генрегулирующие последовательности нуклеотидов в геноме у человека выявляют на основе их сходства у разных видов, в том числе тех, у которых функционально незначимая ДНК встречается редко.

Одним из наиболее важных разделов программы «Геном человека» является обнаружение генов в секвенированных последовательностях генома. Положение многих генов определено путем соотнесения сиквенсов мРНК с геномным сиквенсом, для остальных генов локализацию устанавливают с помощью специальных компьютерных программ. Просеквенировано 11 174 полноразмерных мРНК, относящихся к 10 742 генам (2,4 % генов дают множественный сплайсинг). Соотнесение EST с рабочим сиквенсом обусловливает более высокую оценку множественного сплайсинга. Согласно этой оценке, 60 % генов дают несколько мРНК, но эта оценка может быть завышена.

Поиск генов в сиквенсе ведут также с помощью *ортологического подхода*, т.е. выявления последовательностей нуклеотидов, похожих на последовательности генов у других видов. Это делают, используя компьютерную программу BLAST, по

геномным или(лучше) мРНК-сиквенсам. Еще один путь поиска генов — это *выявление паралогов* (членов семейства, возникших в результате дупликации генов). Использованы также и другие методы поиска генов в секвенированной ДНК человека. Следует иметь в виду, что некоторые классы генов могут быть вообще пропущены при применении современных методов поиска генов в секвенированных последовательностях. Гены могут быть пропущены, если уровень их экспрессии низкий или они экспрессируются в небольшом числе клеток, или их последовательности быстро эволюционируют и их трудно найти по белковой гомологии и при сравнении геномов. Одноэкзоновые гены, кодирующие маленькие белки, также легко могут быть пропущены, так как EST для таких генов нельзя отличить от геномного загрязнения и гомология для маленьких белков трудно определяется. В целом проблемы идентификации генов в секвенированных последовательностях генома ясно показывают, что наши представления о структуре генов, не говоря уже об их регулирующих элементах, явно недостаточны и неполны.

Общественный проект «Геном человека» дает оценку белоккодирующих генов в 31 000, в настоящее время выявлено по результатам сиквенса менее 20 000 генов. Среди них идентифицировано 740 генов для РНК, которая не кодирует белки, но, вероятно, таких генов будет обнаружено значительно больше. У дрожжей кодирующих генов 6000, у дрозофилы — 13 000, у растений (арабидопсис) — 26 000. Поэтому вопрос, за счет чего обеспечивается сложность организации человека по сравнению с другими более просто организованными организмами, остается открытым.

Плотность генов в человеческом геноме существенно ниже, чем у других видов: на 10^6 п.н. у дрожжей приходится 483 гена, у червя (caenorhabditis elegans) — 197, у дрозофилы — 117, у арабидопсис — 221 ген. В хромосоме *21* человека плотность генов на 10^6 п.н. составляет 7, в хромосоме *16* — 16, в среднем на секвенированную часть генома человека — 12. К сожалению, методы компьютерного предсказания генов по результатам сиквенса еще очень неточны. Могут быть ошибочными не только точки старта и финиша, но и пропущены или найдены ошибочно целые экзоны.

Только 94 из 1278 семейств белков в геноме человека свойственны лишь позвоночным. Основные различия между человеком и дрожжами или мухой заключаются в сложности организации белков человека, которая проявляется большим числом доменов на белок, а также новыми комбинациями доменов. Некоторое количество генов получено человеком, по-видимому, прямо от бактерий в результате так называемого *горизонтального переноса генов*. Очевидно, бактериальный геном мог служить прямым донором генов для позвоночных.

У позвоночных наблюдаются усовершенствование и появление de novo двух типов генов, специфичных для позвоночных, таких как нейрональные гены, гены свертывания крови и гены приобретенного иммунного ответа, с одной стороны, и генов, обеспечивающих увеличение точности контроля внутриклеточных процессов (гены для внутри- и межклеточных сигналов, программированной клеточной гибели и контроля транскрипции генов), — с другой. У человека чаще, чем у других видов, геном которых секвенирован, встречается альтернативный сплайсинг в генах, т.е. реализуется больше путей объединения экзонов для создания молекул функциональной мРНК.

Сиквенс генома человека позволил провести сравнение генетических и физических карт по 5282 полиморфным локусам из генетической карты, положение которых определено в терминах как сантиморганов (или сантиморганид), так и в миллионах пар нуклеотидов вдоль хромосом. После такого анализа стали очевидными две особенности. Средняя частота рекомбинаций увеличивается по мере уменьшения длины хромосомных плеч. Длинные плечи имеют среднюю частоту рекомбинации 1 сМ, а наиболее короткие плечи — 2 сМ на 1 млн п.н. Частота рекомбинаций уменьшается вблизи центромер, а повышается в терминальных 20—35 млн п.н. Наиболее заметно это увеличение на мейотической карте мужчин. Полагают, что кроссинговер необходим для нормального мейотического расхождения гомологичных хромосом у эукариотов. Крайний случай представляет собой псевдоаутосомные области *X* и *Y*, которые спариваются во время мужского мейоза. Физически эта область занимает всего 2,6 млн п.н., а ее генетическая длина составляет 50 сМ. В результате кроссинговер в этой области происходит практически в каждом мейозе.

Результаты сиквенса генома человека стимулировали выявление однонуклеотидного полиморфизма (ОНП), который предполагают использовать для картирования генов предрасположенности к частым мультифакториальным заболеваниям. Международная рабочая группа по картированию ОНП представила карту для 1,42 млн ОНП, распределенных по всему геному со средней плотностью 1 ОНП на 1,9 тыс. п.н.; 60 000 ОНП находятся в экзонах генов, а 85 % экзонов находятся не далее 5 тыс п.н. от ближайшего ОНП.

Обнаружение генов наследственных заболеваний значительно облегчилось с использованием *чернового сиквенса,* так как он доступен всем исследователям благодаря интернету. Возможна идентификация генов-кандидатов по их положению в геноме с помощью компьютерных программ прямо по базе данных сиквенса с последующим скринингом на мутации, дополненным информацией о структуре гена. Таким образом, найдено уже более 30 генов наследственных болезней. Сиквенс оказался полезным для выявления причин частых

хромосомных делеционных синдромов. Показано, что повторные делеции возникают в результате гомологичной рекомбинации и неравного кроссинговера между большими и почти идентичными внутрихромосомными дупликациями. Сиквенс позволяет также легко идентифицировать паралоги генов заболеваний. В частности, найдено 286 паралогов для 971 гена наследственных болезней из OMIM.

Предполагают, что сиквенс будет завершен в течение относительно короткого периода времени. Особое внимание будет обращено не только на создание более совершенных компьютерных программ идентификации генов, но и их регуляторных областей. По-видимому, успех двух последних направлений исследований будет зависеть от успешности сиквенса геномов других высших животных. На основе сиквенса генома человека будет создан каталог генетических вариаций у человека. Наконец, в широких масштабах начнется работа по функциональной геномике, где на первое место выйдут изучение активности генов и их взаимодействия с другими генами, определяющими формирование различных фенотипических признаков.

В 70—80-е годы XX в. в молекулярной генетике сформировалось новое научное направление исследований, которое получило название «генетическая инженерия», или технология рекомбинантных ДНК. Это направление может быть разделено на две большие области: методы клонирования ДНК и методы анализа ДНК, прежде всего сиквенса.

Клонирование ДНК *in vivo* включает 6 этапов: 1) получение фрагментов ДНК (в том числе генов или их частей) с помощью ферментов рестрикции; 2) рекомбинация фрагментов; 3) вставка фрагмента ДНК в вектор; 4) трансформация с помощью вектора организма хозяина; 5) скрининг на рекомбинантный вектор; 6) отбор интересующих исследователя клонов.

Секвенирование фрагментов ДНК заключается в определении последовательности нуклеотидов во фрагменте. Именно эта процедура позволяет, в частности, расшифровать структуру гена, установить природу мутаций в нем, определить аминокислотную последовательность в молекуле белка, кодируемым этим геном на основе генетического кода, и т.д.

Наиболее распространенным методом, который используют для секвенирования ДНК, является метод, разработанный Фредериком Сэнгером. Этот метод называют еще дидезокси-методом, поскольку в нем используют дидезоксинуклеотиды для терминации синтеза цепи ДНК.

Три основные цели программы «Геном человека» включают создание точной генетической карты, создание физической карты и сиквенс всего генома человека.

Точная генетическая карта генома человека с разрешением менее 1 сМ была создана с использованием разнообразных ДНК-полиморфизмов (ПДРФ, VNTR полиморфизм, мини- и микросателлиты, ОНП) и достаточно большой выборки французских семей, иммортализованные линии клеток от членов которых были доступны для анализа сцепления между этими маркерами и установления их взаимного расположения.

Создана также физическая карта генома человека на основе анализа перекрывания, а следовательно, взаимного расположения клонированных фрагментов всей геномной ДНК в составе искусственных бактериальных и фаговых хромосом, маркированных STS и другими способами.

Для осуществления сиквенса генома человека BAC-клоны, представляющие полноразмерный геном, разрезали на фрагменты и клонировали. Полученные в результате клонирования фрагментов субклоны секвенировали. Каждый раз секвенировали большое число одинаковых субклонов, чтобы быть уверенными в том, что каждый фрагмент оригинального BAC-клона проанализирован несколько раз и при этом не допущено ошибок. Сиквенсы отдельных фрагментов объединяли с тем, чтобы получить последовательность нуклеотидов в каждом исходном BAC-клоне. Наконец, сиквенс всего генома собирали путем соединения сиквенсов набора BAC, перекрывающих весь геном. К началу 2001 г. секвенировано и собрано с помощью компьютерных программ в протяженные участки около 90 % эухроматиновых районов генома. Законченным, однако, можно считать сиквенс только приблизительно для ¼ генома, в которой каждая пара оснований секвенирована в среднем 8—10 раз.

Результаты «чернового» сиквенса генома человека, несомненно, представляют интерес как с общебиологических позиций (соотношение уникальных и повторяющихся последовательностей в геноме, соотношение последовательностей, кодирующих полипептиды и синтез РНК, плотность генов в геноме, эволюционное происхождение генома и его отдельных частей и др.), так и с практических позиций (секвенирование генов, обусловливающих наследственные болезни, выявление генов, представляющих интерес для фармакогенетики, создание карт различных ДНК-полиморфизмов, которые могут быть использованы для выявления генов предрасположенности к частым заболеваниям и др.).

Глава 8 ХРОМОСОМЫ ЧЕЛОВЕКА. МИТОЗ И МЕЙОЗ. ХРОМОСОМНЫЕ МУТАЦИИ. ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

8.1. ХРОМОСОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ИХ СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

В ядре каждой соматической клетки организма человека содержится 46 хромосом. Набор хромосом каждого индивидуума, как нормальный, так и патологический, называется *кариотипом*. Из 46 хромосом, составляющих хромосомный набор человека, 44 или 22 пары представляют аутосомные хромосомы, последняя пара — половые хромосомы. У женщин конституция половых хромосом в норме представлена двумя хромосомами *X*, а у мужчин — хромосомами *X* и *Y*. Во всех парах хромосом как аутосомных, так и половых одна из хромосом получена от отца, а вторая — от матери. Хромосомы одной пары называются *гомологами,* или *гомологичными хромосомами*. В половых клетках (сперматозоидах и яйцеклетках) содержится гаплоидный набор хромосом, т.е. 23 хромосомы. Сперматозоиды делятся на два типа в зависимости от того, содержат ли они хромосому *X* или *Y*. Все яйцеклетки в норме содержат только хромосому *X*.

Хромосомы хорошо видны после специальной окраски во время деления клеток, когда хромосомы максимально спирализованы. При этом в каждой хромосоме выявляется перетяжка, которая называется *центромерой*. Центромера делит хромосому на короткое плечо (обозначается буквой «*p*») и длинное плечо (обозначается буквой «*q*»). Центромера определяет движение хромосомы во время клеточного деления. По положению центромеры хромосомы классифицируют на несколько групп. Если центромера располагается посредине хромосомы, то такая хромосома называется *метацентрической,* если центромера располагается ближе к одному из концов хромосомы, то ее называют *акроцентрической*. Некоторые акроцентрические хромосомы имеют так называемые спутники, которые в неделящейся клетке формируют *ядрышки*. Ядрышки содержат многочисленные копии рРНК. Кроме того, различают *субметацентрические хромосомы,* когда центромера расположена не посредине хромосомы, а несколько сдвинута к одному из концов, но не столь значительно, как в акроцентрических хромосомах (рис. 8.1).

Концы каждого плеча хромосомы называют *теломерами*. Установлено, что теломеры играют важную роль в сохранении стабильности хромосом. В теломерах содержится большое число повторов последовательности нуклеотидов ТТАГГГ,

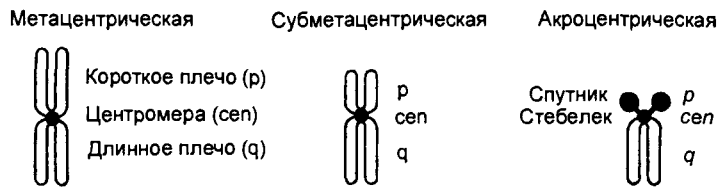


Рис. 8.1. Метацентрическая, субметацентрическая и акроцентрическая хромосомы.

В акроцентрических хромосомах стебельки и спутники располагаются на коротких плечах.

так называемых *тандемных повторов*. В норме во время клеточного деления происходит уменьшение числа этих повторов в теломерах. Однако каждый раз они достраиваются с помощью специального фермента, который называют *теломеразой*. Уменьшение активности этого фермента приводит к укорочению теломер, что, как полагают, является причиной гибели клеток, а в норме сопровождает старение.

До появления методов дифференциальной окраски хромосом их различали по длине, положению центромеры и наличию спутников. Выделяли 5 групп — от *A* до *G*, которые достаточно хорошо разделялись друг от друга. Однако внутри групп дифференциация хромосом представляла определенные трудности. Это изменилось, когда были разработаны *методы дифференциальной окраски хромосом*. Заметный вклад в разработку этих методов внес отечественный ученый А.Ф.Захаров. Все методы дифференциальной окраски хромосом[1]

---

[1]Препараты хромосом можно приготовить из любых ядерных делящихся соматических клеток. Чаще их получают для лимфоцитов периферической крови. Лимфоциты выделяют из венозной крови и переносят в небольшое количество питательной среды с добавлением фитогемагглютинина. Фитогемагглютинин стимулирует деление лимфоцитов. Затем клетки культивируются при 37 °С в течение 3 дней, после чего к культуре лимфоцитов добавляют колхицин, который останавливает деление клеток на стадии метафазы, когда хромосомы наиболее конденсированы. Клетки переносят на предметное стекло, к ним добавляют гипотонический раствор NaCl. Клетки лопаются, и хромосомы вытекают из них. Далее следует фиксация и окраска хромосом.

В последние годы появились новые методы визуализации хромосом или их участков. Методы представляют собой комбинацию из цитогенетических и молекулярно-генетических методов. Все они основаны на способности однонитевой ДНК соединяться с комплементарной последовательностью геномной ДНК, локализованной в хромосомах. Однонитевая ДНК, которая в этом случае является ДНК-зондом, нагружена специальным красителем, и после гибридизации с геномной ДНК зонд легко выявляется на хромосомном препарате (так называемая *метафазная пластинка*) при его микроскопировании в ультрафиолетовом свете. Этот метод получил название *«флюоресцентной гибридизации in situ»*,

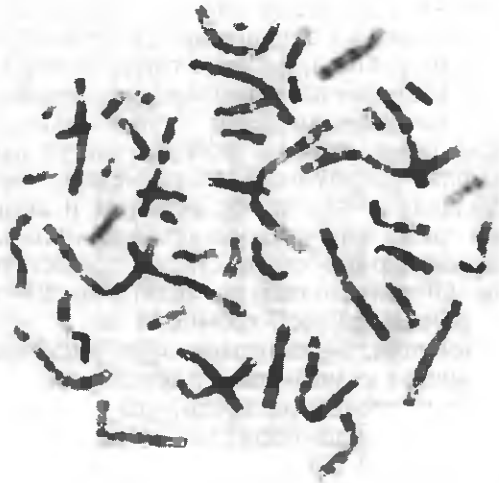


Рис. 8.2. Дифференциальная G-окраска хромосом слабой степени конденсации (из: *А.Ф.Захаров и соавт.* Хромосомы человека: Атлас. — М.: Медицина, 1982. — С. 66).

позволяют выявлять их структурную организацию, которая выражается в появлении поперечной исчерченности, разной в разных хромосомах, а также некоторых других деталей.

Несколько различных методов окраски используют для идентификации отдельных хромосом. Наиболее часто используемым является метод с окраской хромосом красителем Гимза. Препараты хромосом при этом способе окраски сначала обрабатывают трипсином, который удаляет белки, содержащиеся в хромосоме. Затем на препарат наносят краситель Гимза, который выявляет в хромосомах характерный для каждой из них рисунок из светлых и темных сегментов (рис. 8.2). Обычно на гаплоидный набор можно насчитать до 400 сегментов. Подсчитано, что каждый сегмент содержит в среднем около 8 млн п.н. Если хромосомы перед окраской Гимза сначала нагревают, то рисунок полос сохраняется, но их цвет меняется на противоположный, т.е. темные полосы становятся светлыми, и наоборот. Этот метод окраски называется *обратным бэндингом*, или *R-методом*. Если до применения кра-

сокращенно FISH. Разработаны различные модификации этого метода: для выявления центромерных районов хромосом, уникальных хромосомспецифических последовательностей ДНК; для флюоресцентного окрашивания целой хромосомы и даже многоцветного спектрального кариотипирования, когда каждая хромосома окрашивается в свой цвет.

сителя Гимза препарат хромосом сначала обрабатывают кислотой, а затем щелочью, то окрашиваются преимущественно центромеры и другие районы, богатые гетерохроматином, содержащие высокоповторяющиеся последовательности ДНК (С-окраска). Q-окраска выявляется с помощью флюоресцентной микроскопии хромосом, которые могут быть окрашены разными флюорохромами. Из последних чаще всего используют производные акридина: акрихин и акрихин-иприт. Разработаны также высокоразрешающие методы дифференциальной окраски хромосом на стадии прометафазы клеточного деления. Они позволяют выявлять до 800 поперечных полос на гаплоидный набор хромосом.

Поперечные полоски, выявляемые при дифференциальной окраске, называют *сегментами*. Характер расположения сегментов по длине хромосом различен, что позволяет проводить достаточно точную идентификацию каждой хромосомы в кариотипе. Разработана форма представления стилизованного идеального кариотипа с типичным рисунком полос на каждой хромосоме. Такая форма называется *идеограммой* (рис. 8.3).

Для удобства описания кариотипа предложена специальная система, в которой прежде всего различают плечи хромосомы: *p* — короткое и *q* — длинное и центромеру — *сеп*. Каждое плечо делится на области, причем счет идет от центромеры. Каждую область подразделяют на сегменты, счет которых также начинается с сегмента, расположенного ближе к центромере (см. рис. 8.3).

Материал, из которого построены хромосомы, называется *хроматином*. Он состоит из ДНК и окружающих ее гистонов и других белков. Та часть хроматина, которая слабо окрашивается специальными красителями для хромосом, называется *эухроматином,* а та, которая окрашивается интенсивно, — *гетерохроматином*. Считают, что эухроматиновые районы хромосом содержат активно экспрессирующиеся гены, гетерохроматиновые районы, напротив, включают неактивные гены и неэкспрессирующиеся повторяющиеся последовательности ДНК.

Молекулярная структура хромосом достаточно сложная. Функция этой структуры заключается в такой упаковке ДНК, чтобы она поместилась в хромосоме. Если бы геномная ДНК была представлена в виде обычной двунитевой спирали, то она протянулась бы на 2 м. При упаковке ДНК используется все тот же принцип спирали, но он представлен несколькими уровнями. Сначала ДНК обвивается вокруг гистонового стержня, образуя нуклеосомы. Каждая нуклеосома включает 140—150 нуклеотидов, обвитых вокруг гистонового стержня. Затем следует «голая» ДНК из 20—60 нуклеотидов, которая разделяет соседние нуклеосомы. Нуклеосомы формируют

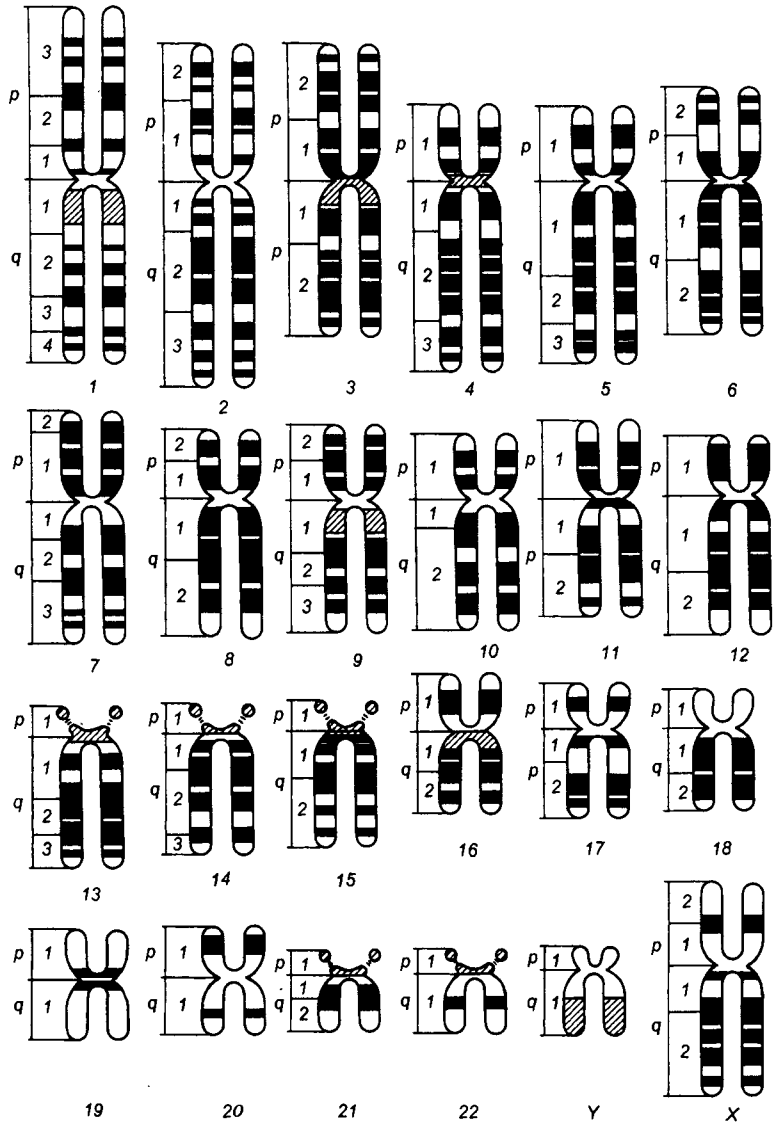


Рис. 8.3. Дифференциальная окраска хромосом *Q*-, *G*- и *R*-методами.

На идеограмме показаны короткие и длинные плечи хромосом, области пронумерованы согласно номенклатуре, принятой Парижской конференцией в 1971 г. Всего на идеограмме показано 300 сегментов хромосом.
Светлая окраска характерна для негативных *Q*- и *G*-сегментов, позитивных *R*-сегментов; темная окраска характерна для позитивных *Q*- и *G*-сегментов, негативных *R*-сегментов; заштрихованы сегменты с варьирующей интенсивностью окраски (из: *А.Ф. Захаров и соавт.* Хромосомы человека: Атлас. — М.: Медицина, 1982. — С. 52).

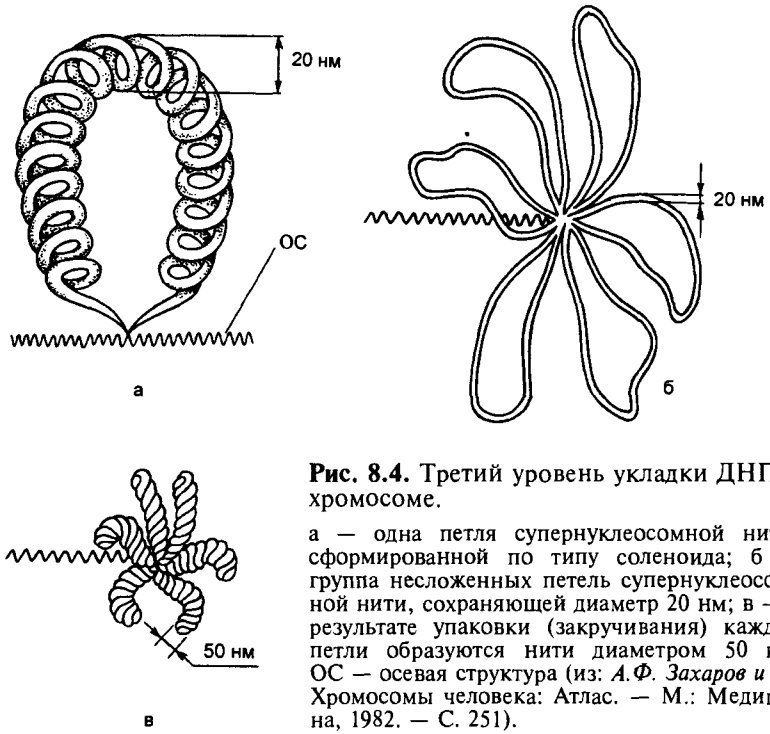


Рис. 8.4. Третий уровень укладки ДНП в хромосоме.

а — одна петля супернуклеосомной нити, сформированной по типу соленоида; б — группа несложенных петель супернуклеосомной нити, сохраняющей диаметр 20 нм; в — в результате упаковки (закручивания) каждой петли образуются нити диаметром 50 нм. ОС — осевая структура (из: *А.Ф. Захаров и др.* Хромосомы человека: Атлас. — М.: Медицина, 1982. — С. 251).

спирально закрученный соленоид. Каждый виток соленоида включает 6 нуклеосом. В свою очередь соленоиды организованы в хроматиновые петли, которые прикрепляются к белковому каркасу. Из хроматиновых петель, каждая из которых содержит примерно 100 тыс. п.н., образуется собственно хроматин хромосом. В результате такой сложной упаковки исходная длина молекулы ДНК уменьшается в 10 000 раз (рис. 8.4).

8.2. КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ

Соматическая клетка может находиться в двух состояниях — *интерфазе* и *делении*. Смену этих состояний называют *клеточным циклом*. Во время интерфазы клетка удваивает свое содержимое, включая хромосомы. Прекратившие деление клетки находятся в особом состоянии этой фазы — G_0. Интерфазу принято делить на *три стадии:* G1, S и G2. На стадии G1 в клетке синтезируется РНК, белки и осуществляется весь сложный комплекс метаболизма. На стадии S реп-

лицируется ДНК. В G2-стадии исправляются ошибки, допущенные при репликации ДНК, и происходят другие процессы, подготавливающие клетку к митозу. В это время каждая хромосома уже представлена двумя копиями, которые называют *сестринскими хроматидами.* Сестринские хроматиды на S- и G2-стадии обмениваются гомологичными участками — сестринский хроматидный обмен. Клеточный цикл продолжается разное время в клетках различного типа. В быстро делящихся клетках он может занимать несколько часов, в медленно делящихся — год и более, а нейроны и некоторые другие типы клеток у взрослых людей не делятся вовсе.

Процесс роста и деления клеток регулируется за счет воздействия разнообразных внешних и внутренних по отношению к клетке стимулов. Одним из внешних сигналов являются факторы роста, которые синтезируются клетками разного типа. Факторы роста взаимодействуют со специфическими рецепторами факторов роста, расположенными на поверхности клетки. Активированные рецепторы запускают процесс, который называют *сигнальной трансдукцией,* ее конечной мишенью является регуляция транскрипции ДНК. К наиболее важным молекулам сигнальной трансдукции относятся *протеинкиназы* и индуцируемые ими белки *циклины.* Во взаимодействии белков, участвующих в сигнальной трансдукции, остается еще много неясного. Компоненты каскада сигнальной трансдукции взаимодействуют с ядерными факторами транскрипции, которые в свою очередь регулируют активность генов, имеющих отношение к росту и делению клеток.

8.3. МИТОЗ

Процесс деления соматических клеток, во время которого также происходит деление ядра, называют *митозом.* Благодаря митозу из одной оплодотворенной яйцеклетки возникает целый организм человека со всеми его органами и тканями, в котором содержится примерно 10^{14} клеток. Деление соматических клеток продолжается и у взрослого человека, особенно в таких тканях, как кожа, костный мозг, слизистые оболочки и т.д.

До вхождения клетки в митоз каждая хромосома представлена двумя идентичными нитями, которые являются результатом репликации ДНК во время фазы синтеза клеточного цикла. Эти нити называют *хроматидами.* Во время деления ядра клетки хроматиды каждой хромосомы расходятся в две вновь возникшие клетки. Таким образом, в соматических клетках сохраняется на протяжении всей жизни человека одно и то же число хромосом, и, следовательно, все соматические клетки генетически идентичны друг другу. Исключе-

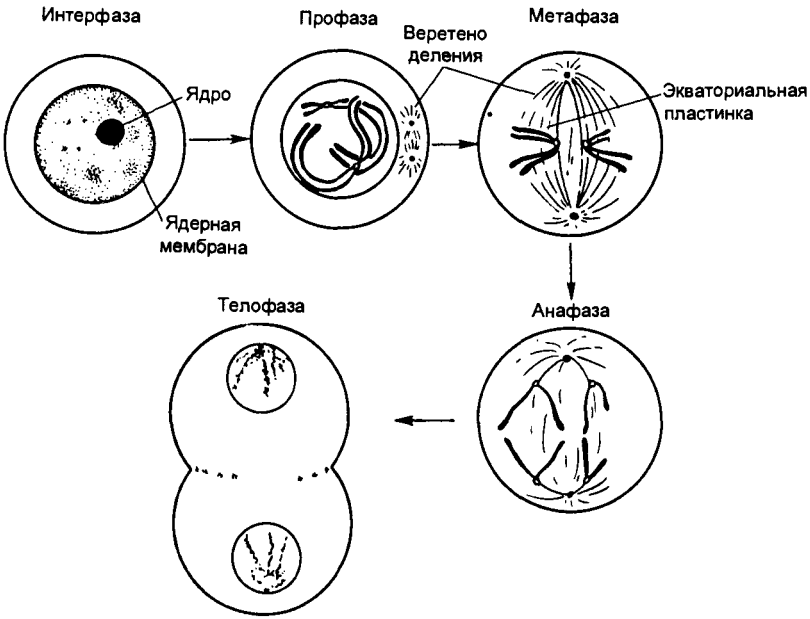


Рис. 8.5. Митоз.
Схематически показано поведение двух хромосом в разных фазах митоза.

ние составляют те соматические клетки, в которых возникли мутации. Митоз принято делить на отдельные стадии (или фазы): профазу, прометафазу, метафазу, анафазу и телофазу.

В *профазе* хромосомы конденсируются, образуются две центриоли, которые начинают двигаться к противоположным полюсам клетки. Начинает также образовываться митотическое веретено. Во время прометафазы к центромерам всех хромосом прикрепляются микротрубочки митотического веретена, которые исходят из центриолей. К этому времени оболочка ядра исчезает, и хромосомы распределяются по клетке. В *метафазе* хромосомы выстраиваются в экваториальной плоскости клетки. Они максимально конденсированы. Хроматиды каждой хромосомы расходятся, оставаясь соединенными в центромере, каждая хромосома напоминает букву «Х». В *анафазе* центромеры всех хромосом продольно делятся и дочерние хроматиды расходятся к противоположным полюсам клетки. В *телофазе* группы хроматид, составляющие теперь полные кариотипы двух будущих клеток, покрываются ядерной мембраной, делится также цитоплазма клетки, на этом процесс клеточного деления заканчивается (рис. 8.5).

8.4. МЕЙОЗ

Мейозом называют процесс деления ядер зародышевых клеток при их превращении в гаметы. Мейоз включает два деления клеток, которые называют соответственно *мейоз I* и *мейоз II*. Каждое из этих делений формально состоит из тех же стадий, что и митоз: профазы, метафазы, анафазы и телофазы. Рассмотрим каждый из мейозов отдельно.

Мейоз I называют также редукционным делением, так как в результате этого деления число хромосом во вновь образующихся клетках уменьшается в 2 раза. В *профазу I* хромосомы уже входят разделенными на хроматиды, которые соединены в центромере. Именно на этой стадии мейоза происходит чрезвычайно важное событие с точки зрения создания генетического разнообразия — обмен гомологичными участками несестринских хроматид, т.е. хроматид, относящихся к разным парам гомологичных хромосом. Данный обмен называют *кроссинговером,* или *рекомбинацией*. Профаза I продолжается достаточно долго, ее принято делить на 5 стадий: лептотену, зиготену, пахитену, диплотену и диакинез. В стадии *лептотены* хромосомы начинают конденсироваться и становятся видимыми. В *зиготене* пары гомологичных хромосом конъюгируют (спариваются) и формируют характерную двойную структуру, которую называют *синоптенемальным комплексом*. Две конъюгированные гомологичные хромосомы называют *бивалентом*. В *пахитене* хромосомы становятся короче вследствие большей спирализации. В каждой хромосоме теперь видна продольная щель — хромосома разделяется на хроматиды. Бивалент представлен 4 хроматидами, расположенными бок о бок друг к другу: несестринские хроматиды бивалента соединяются между собой в некоторых точках, образуя так называемые *хиазмы*. Хиазмы являются цитологическим проявлением обменов генетическим материалом между гомологичными хромосомами. Эти обмены в формальной генетике называют *кроссинговером*. Каждая хиазма соответствует одному событию кроссинговера. По-видимому, кроссинговер происходит за счет механизма разрыва и последующего крестообразного соединения несестринских хроматид в гомологичных участках. Кроссинговер осуществляется с очень большой точностью, поэтому ни одна из хроматид не теряет и не приобретает генов. Более того, если кроссинговер происходит в последовательности одного гена, то не теряется и не приобретается ни один нуклеотид в хроматидах, обменивающихся участками гомологичной ДНК. *Молекулярные события во время кроссинговера* представляются следующим образом. Обе нити ДНК одной из несестринских хроматид разрезаются (двунитевой разрыв). Специальный фермент откусывает примерно 600—800 нуклеотидов с 5'-конца от разрыва в каждой из нитей. В результате образуется два

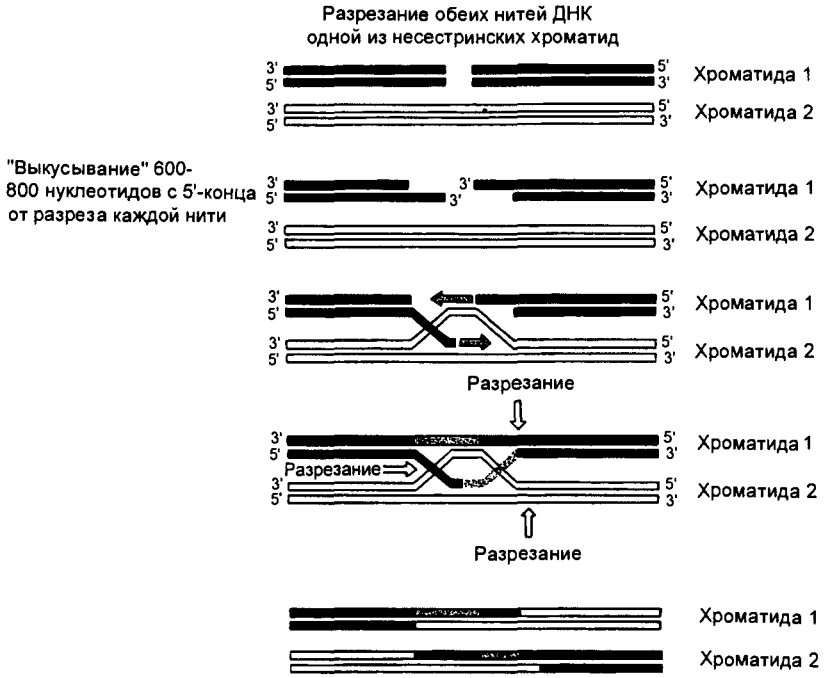


Рис. 8.6. Кроссинговер и генетическая рекомбинация в мейозе.

3'-«хвоста» однонитевой ДНК. Один из хвостов вставляется между двумя нитями ДНК второй несестринской хроматиды. Этот хвост находит комплементарную последовательность нуклеотидов в одной из нитей несестринской хроматиды и спаривается с ней. Смещенная нить ДНК второй хроматиды спаривается со вторым 3'-хвостом хроматиды 1. Синтез ДНК заполняет обе бреши, используя в качестве матрицы обе нити хроматиды 2. Затем все нити разрезаются и разрезанные концы одной нити *лигируются* (ковалентно соединяются) с разрезанными концами второй хроматиды. В результате несестринские хроматиды обмениваются плечами, кроссинговер на этом завершается (рис. 8.6).

В *диплотене* гомологичные хромосомы начинают расходиться, удерживаясь только в тех точках, где наблюдаются *хиазмы*. Хиазм образуется больше в крупных хромосомах, всего же на одну гамету приходится примерно 40 кроссинговеров. Некоторые исследователи считают, что отсутствие хиазм в биваленте является фактором, предрасполагающим к нерасхождению хромосом. В *диакинезе* хромосомы максимально конденсируются по мере их расхождения, гомологичные хро-

мосомы продолжают удерживаться хиазмами, которые сдвигаются дистально.

В *метафазе I* исчезает ядерная оболочка и хромосомы распределяются в экваториальной плоскости клетки. К центромерам прикрепляются нити веретена, как в митозе, и начинают оттягивать их к полюсам клетки. В *анафазе I* завершается терминализация хиазм, т.е. они перемещаются к концам хромосом и исчезают. Гомологичные хромосомы перемещаются к противоположным полюсам за счет сокращения нитей веретена. В результате в *телофазе I* у полюсов клетки собираются гаплоидные наборы хромосом и зародышевая клетка, завершая деление, дает начало двум новым дочерним клеткам, которые в сперматогенезе называют *вторичными сперматоцитами,* а в оогенезе — *ооцитами.*

Мейоз II по механизму сходен с обычным митозом, но митотически делится удвоенный гаплоидный набор хромосом (рис. 8.7). В результате второго мейотического деления образуются в мужском гаметогенезе 2 сперматиды, а в женском гаметогенезе — яйцеклетка, так как из второй дочерней клетки образуется так называемое направительное тельце (рис. 8.8).

Мейоз объясняет многие генетические феномены, в том числе менделевские правила наследования. Во-первых, в результате мейоза образуются половые клетки, содержащие гаплоидный набор хромосом, поэтому ребенок получает от каждого из родителей половину его набора хромосом и вклад каждого родителя в генотип ребенка одинаков. Во-вторых, в мейозе I биваленты расходятся независимо друг от друга к разным полюсам клетки, что объясняет независимое наследование признаков, если их гены находятся в разных хромосомах. Вероятность того, что две гаметы индивидуума будут содержать набор одинаковых хромосом, составляет всего 1×2^{23}, т.е. весьма низкая. В-третьих, в результате кроссинговера каждая хроматида содержит ДНК, которая происходит из хромосом обоих родителей. Вследствие этого вероятность генетической идентичности гамет практически сводится к нулю, и это является основой генетической индивидуальности человека на хромосомном уровне.

Гаметогенез. Гаметогенез отличен у мужчин и женщин и поэтому его нарушения у разных полов обусловливают различные клинические последствия. У мужчин к моменту полового созревания сперматогонии проходит приблизительно 30 митотических делений. Теперь клетки, возникающие при делении сперматогониев, начинают созревать, превращаются в *первичные сперматоциты* и входят в мейоз I. В результате из первичных сперматоцитов возникают гаплоидные *вторичные сперматоциты.* Вторичные сперматоциты проходят мейоз II и превращаются в *сперматиды,* которые, созревая, теряют бóльшую часть цитоплазмы, но приобретают хвост и превра-

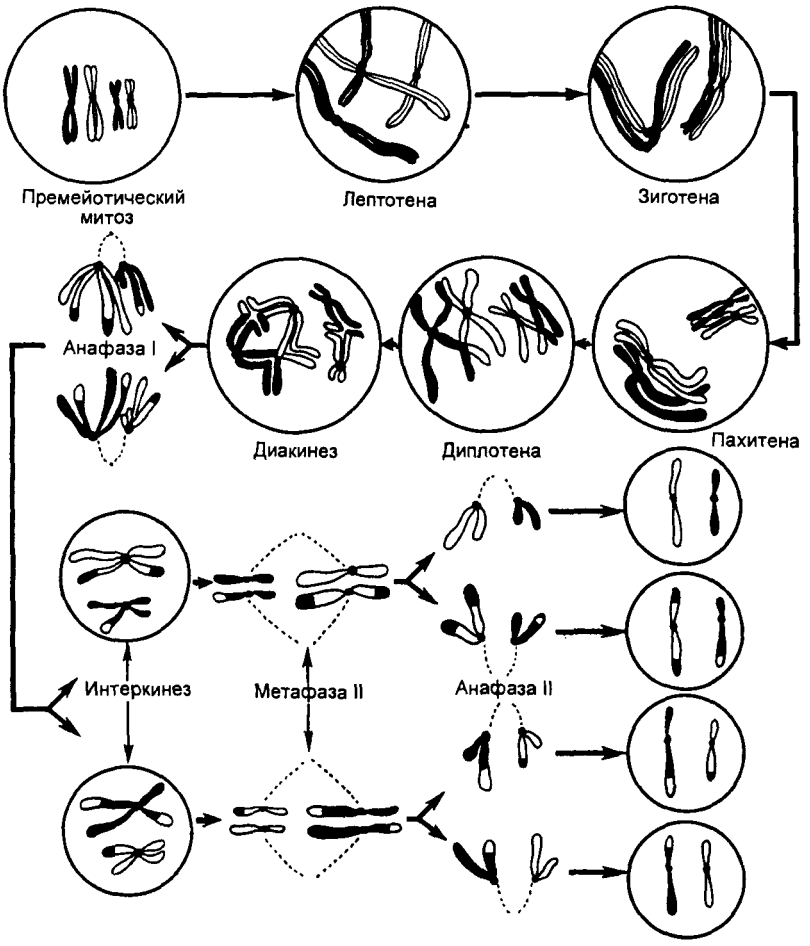


Рис. 8.7. Мейоз I и II.

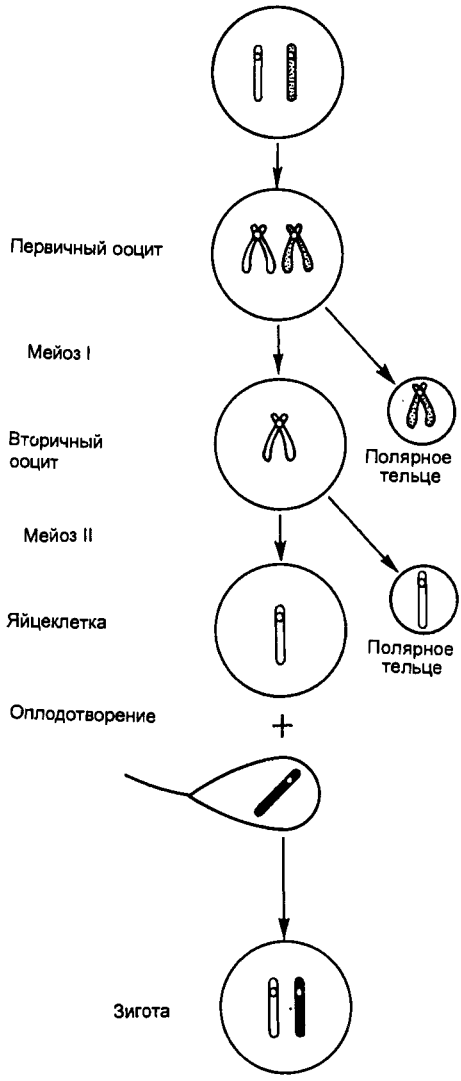
Отцовские хромосомы окрашены в черный цвет, материнские — в белый. Изображен мейоз у мужчины (из: *Ф.Фогель, А.Мотульски.* Генетика человека. — М.: Мир, 1989. — Т. 1. — С. 55).

щаются в зрелые *сперматозоиды.* Таким образом, сперматогенез отличает большое количество митотических делений. Сперматогонии ежегодно делятся около 25 раз. При таком большом числе делений и репликаций ДНК соответственно резко возрастает вероятность возникновения ошибок репликаций (или мутаций), что объясняет преимущественное происхождение мутаций в генах у мужчин.

Оогенез протекает иначе. В первые несколько месяцев эмбриональной жизни зародышевые клетки в результате 20—

Рис. 8.8. Мейоз в женских половых клетках.

Изображено поведение только одной пары хромосом. Первое мейотическое деление является редукционным. Завершается мейоз в ооците после оплодотворения.



30 митотических делений превращаются в *оогонии*. Начиная с плодного развития женского зародыша, оогонии превращаются в *первичные ооциты,* которые входят в мейоз I. К моменту рождения женского плода прекращается созревание первичных ооцитов и прохождение ими мейоза. Мейоз I завершается только к моменту овуляции, и в результате из первичного ооцита образуются *вторичный ооцит* и полярное тельце, которое содержит ядро, окруженное небольшим количеством цитоплазмы. Вторичный ооцит увеличивает объем цитоплазмы и количество клеточных органелл и вступает в мейоз II, который завершается после оплодотворения. В результате мейоза II образуется еще одно *полярное тельце,* а зрелая оплодотворенная яйцеклетка образует *зиготу* (см. рис. 8.8).

Многие исследователи полагают, что очень длительный интервал между началом мейоза и его завершением в оогенезе является причиной возникновения многих хромосомных мутаций преимущественно в гаметогенезе матерей. Старение первичного ооцита может обусловить нарушение процессов репарации, последующего образования веретена и др.

8.5. ХРОМОСОМНЫЕ МУТАЦИИ

В этом разделе мы рассмотрим типы хромосомных мутаций и механизмы их возникновения.

Различают *два основных типа хромосомных мутаций:* численные хромосомные мутации и структурные хромосомные мутации. В свою очередь численные мутации делятся на *анэуплоидии,* когда мутации выражаются в утрате или появлении дополнительной одной либо нескольких хромосом, и *полиплоидии,* когда увеличивается число гаплоидных наборов хромосом. Потерю одной из хромосом называют *моносомией,* а возникновение дополнительного гомолога у любой пары хромосом — *трисомией.* Структурные хромосомные мутации представлены транслокациями (реципрокными и робертсоновскими), делециями, инсерциями, инверсиями (парацентрическими и перицентрическими), кольцами и изохромосомами.

8.5.1. Численные хромосомные мутации

Трисомии. *Трисомией* называют появление в кариотипе дополнительной хромосомы. Самым известным примером трисомии является болезнь Дауна, которую часто называют трисомией по хромосоме *21.* Результатом трисомии по хромосоме *13* является синдром Патау, а по хромосоме *18* — синдром Эдвардса. Все названные трисомии — аутосомные. Другие трисомики по аутосомам нежизнеспособны, погибают внутриутробно и, по-видимому, теряются в виде спонтанных абортов. Жизнеспособными являются индивидуумы с дополнительными половыми хромосомами. Более того, клинические проявления дополнительных хромосом *X* или *Y* могут быть весьма незначительными.

Обычно трисомии возникают из-за нарушения расхождения гомологичных хромосом в анафазе мейоза I. В результате в одну дочернюю клетку попадают обе гомологичные хромосомы, а во вторую дочернюю клетку не попадает ни одна из хромосом бивалента (такую клетку называют *нулисомной*). Иногда, однако, трисомия может быть результатом нарушения расхождения сестринских хроматид в мейозе II. В этом случае в одну гамету попадают две совершенно одинаковые хромосомы, что в случае ее оплодотворения нормальным спермием даст трисомную зиготу. Этот тип хромосомных мутаций, ведущих к трисомии, называют *нерасхождением хромосом.* Отличия в исходах нарушения расхождения хромосом в мейозе I и II иллюстрирует рис. 8.9. Аутосомные трисомии возникают из-за нерасхождения хромосом, наблюдающегося преимущественно в оогенезе, но и в сперматогенезе нерасхождение аутосом также может быть. Нерасхождение хромосом может происходить

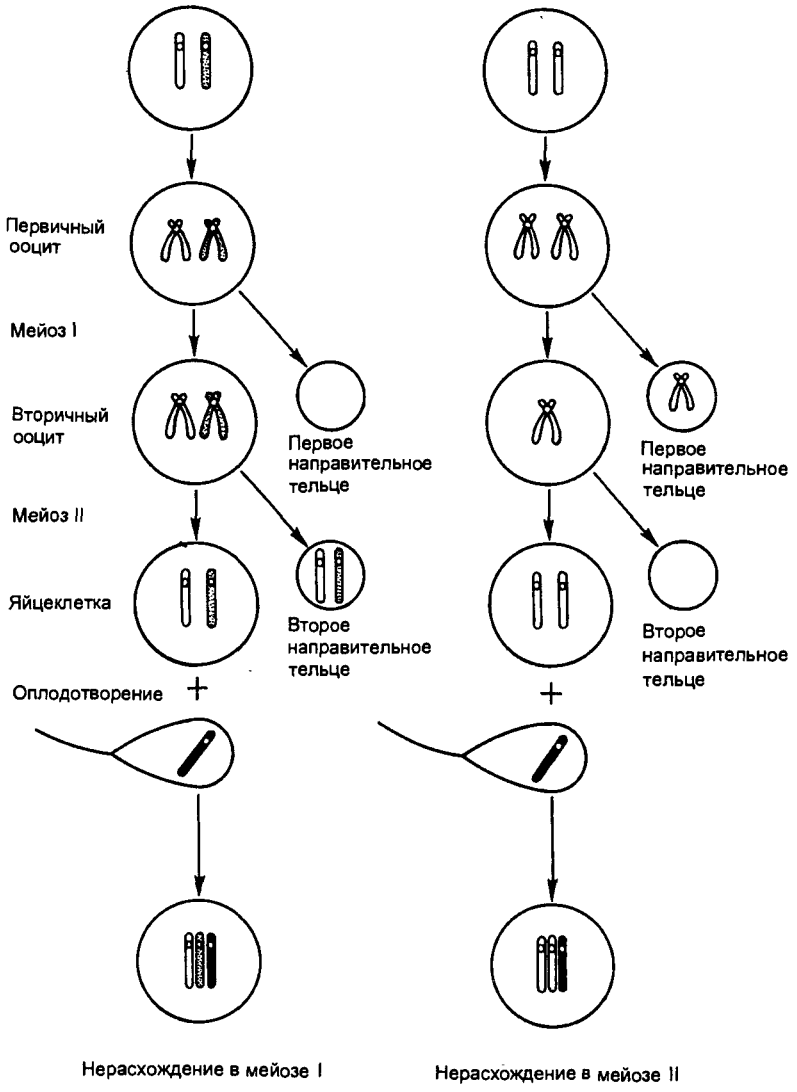


Рис. 8.9. Мейотическое нерасхождение.

Рисунок является продолжением рис. 8.8. В левом столбце приведены результаты нерасхождения хромосом в первом, а в правом — результаты нерасхождения хромосом во втором мейотическом делении.

и на ранних стадиях дробления оплодотворенной яйцеклетки. В этом случае в организме присутствует клон мутантных клеток, который может захватывать бóльшую или меньшую часть органов и тканей и иногда давать клинические проявления,

сходные с теми, которые наблюдают при обычной трисомии. (Напомним, что существование в организме двух и более генетически разных типов клеток называется *мозаицизмом.*)

Причины нерасхождения хромосом остаются неясными. Известный факт связи между нерасхождением хромосом (особенно хромосомы *21*) и возрастом матери до сих пор не имеет однозначной интерпретации. Некоторые исследователи полагают, что это может быть связано со значительным промежутком времени между конъюгацией хромосом и образованием хиазм, которые происходят у плода женского пола, т.е. достаточно рано и с расхождением хромосом в диакинезе, наблюдающемся у женщин в детородном возрасте. Следствием старения ооцитов могут быть нарушение образования веретена и другие нарушения механизмов завершения мейоза I. Рассматривается также версия об отсутствии образования хиазм в мейозе I у плодов женского пола, которые необходимы для последующего нормального расхождения хромосом.

Моносомии. Отсутствие любой аутосомы является в абсолютном большинстве случаев несовместимым с нормальным развитием и приводит к ранним спонтанным абортам. Очень редкое исключение — моносомия по хромосоме *21.* Моносомия может быть результатом нерасхождения хромосом, вследствие которого появляются нулисомные гаметы, или потери хромосомы во время ее движения к полюсу клетки в анафазе.

Анэуплоидия по половым хромосомам. Моносомия по половым хромосомам приводит к образованию организма с кариотипом *X0,* клиническим проявлением которого служит синдром Тернера. В 80 % случаев моносомия по хромосоме *X* является результатом нарушения мейоза у отца (нерасхождение хромосом *X* и *Y* и как следствие — образование нулисомных гамет). Большинство *X0*-зигот погибают в раннем эмбриогенезе.

Трисомия по половым хромосомам может быть трех типов — с кариотипом *47,XXY, 47,XXX* и *47,XYY.* Трисомия *47,XXY* известна как синдром Клайнфелтера. Примерно в 50 % случаев причиной синдрома является нерасхождение хромосом *X* в оогенезе, другие 50 % случаев объясняются нерасхождением хромосом *X* и *Y* в сперматогенезе. Абортируется около 50 % эмбрионов с таким кариотипом. Трисомия *47,XXX* является в абсолютном большинстве случаев результатом нерасхождения хромосом в гаметогенезе матери. Напротив, тримосия *47,XYY* происходит в результате нарушения мейоза в гаметогенезе отца. Это нарушение может произойти только в мейозе II вследствие нерасхождения хромосом *Y.* Трисомии *47,XXX* и *47,XYY* встречаются с частотой 1:1000 среди женщин и мужчин соответственно, они проявляются относительно небольшими фенотипическими проявлениями и обычно обнаруживаются в виде случайных находок.

При численных аномалиях как половых хромосом, так и аутосом нередко наблюдают мозаицизм, проявляющийся одновременным существованием в организме как эуплоидных, так и анэуплоидных клеток в разных пропорциях. Мозаицизм может возникнуть вследствие митотического нерасхождения или из-за потери одной из хромосом в результате отставания в анафазе. Можно также представить возникновение мозаицизма у плода с трисомией, появившейся в результате нерасхождения хромосом в мейозе, и митотической потери хромосомы из-за отставания в анафазе на ранних стадиях эмбрионального развития. У больных с синдромом Дауна было показано, что риск отставания в анафазе хромосом в 400 раз выше в трисомной зиготе, чем в эуплоидной, одновременно для трисомной зиготы повышается риск митотического нерасхождения хромосом.

Полиплоидия. Полиплоидные клетки содержат утроенный или учетверенный гаплоидный набор хромосом. У человека триплоидия обнаруживается иногда у спонтанных абортусов, известно также несколько случаев живорождений, но больные погибали в течение 1-го месяца жизни. Триплоидия может быть обусловлена нарушением мейотического расхождения всего набора хромосом в мейозе женских (отсутствие первого мейотического деления ооцита) или мужских половых клеток. В результате либо яйцеклетка, либо сперматозоид оказываются диплоидными. В качестве механизма триплоидии рассматривают также возможность оплодотворения яйцеклетками двумя сперматозоидами. В том случае, когда триплоидия обусловлена отцовским диплоидным набором хромосом, возникает пузырное перерождение плаценты, так называемый пузырный занос.

8.5.2. Структурные хромосомные мутации

Структурные мутации хромосом могут возникать только в результате разрыва хромосом с последующим воссоединением, сопровождающимся нарушением исходной конфигурации хромосом. Такие мутации могут быть сбалансированными или несбалансированными. При сбалансированных хромосомных мутациях нет утраты или избытка генетического материала, поэтому они не имеют фенотипических проявлений, кроме тех случаев, когда в результате разрыва хромосомы в месте разрыва оказывается функционально важный ген. В то же время у носителей сбалансированных хромосомных мутаций могут образовываться несбалансированные по хромосомному набору гаметы и как следствие этого у плода, возникшего от оплодотворения такой гаметой, хромосомный набор окажется также несбалансирован-

ным. При несбалансированном хромосомном наборе у плода развиваются тяжелые клинические проявления патологии, как правило, в виде комплекса врожденных пороков развития.

Делеции. Делеция означает потерю участка хромосомы. *Терминальные делеции* возникают, когда в результате одного разрыва в хромосоме сама хромосома укорачивается, а ацентрический фрагмент обычно теряется при следующем делении клетки. Остальные делеции, которые называют *интерстициальными,* возникают в результате двух разрывов в хромосоме. Делеция участка хромосомы обусловливает моносомию по этому участку, которая, как правило, оказывается летальной. Считается, что делеция более 2 % хромосомного материала от гаплоидного набора будет летальной. В то же время некоторые делеционные синдромы совместимы с жизнью. К ним относятся синдром Вольфа—Хиршхорна, обусловленный делецией короткого плеча хромосомы *4*, и синдром «кошачьего крика», связанный с делецией короткого плеча хромосомы *5*. Хорошо известны также делеционные синдромы, обусловленные делецией *13q* и *18q*.

Микроделеционные синдромы. Все описанные выше синдромы выявляют при обычном цитогенетическом исследовании. Появление, с одной стороны, прометафазного анализа хромосом, а с другой — методов молекулярно-генетического анализа, в частности метода флюоресцентной гибридизации *in situ* и методов обнаружения ДНК-полиморфных маркеров, часто встречающихся в геноме, позволило установить, что причиной ряда синдромов, тип наследования которых оставался неизвестным, так как они встречались почти всегда в виде изолированных случаев, являются микроделеции. Синдром Прадера—Вилли был одним из первых синдромов, для которого было установлено, что он может быть обусловлен небольшой делецией, захватывающей область *15q11—q13*. В главе 5 указано, что этот синдром служит примером импринтинга. Микроделеция должна произойти в отцовской хромосоме *15*. Если микроделеция примерно того же участка хромосомы *15* происходит в материнской гамете, то проявляется клинически другой синдром — синдром Энжельмена. Делеции при микроделеционных синдромах, как правило, захватывают несколько генов. Поэтому эти синдромы называют еще *синдромами «смежных генов»*. Для ряда микроделеционных синдромов, в частности для синдрома Вильямса, а также синдрома аниридии, опухоли Вильмса и умственной отсталости, показано, что отдельные проявления этих синдромов обусловлены мутациями в генах, входящих в состав делетируемой области, и встречаются как самостоятельные наследственные болезни. Микроделеции служат причиной еще некоторых синдромов (табл. 8.1).

Таблица 8.1. **Микроделеционные синдромы (модифицировано из: L.B.Jorde, J.C.Carey, M.J.Bamshad, R.L.White. Medical Genetics. Sec. ed. Mosby. — 1999. — P. 129)**

Синдром	Клинические симптомы	Локализация делеции
Прадера—Вилли	Умственная отсталость, ожирение, низкий рост, маленькие кисти и стопы, гипотония	*15q11—13*
Энжельмена	Выраженная умственная отсталость, отсутствие речи, атаксия, приступы беспричинного смеха	*15q11—13*
Лангера—Гидеона	Умственная отсталость умеренная, хрящевые экзостозы, особенное лицо	*8q24*
Миллера—Дикера	Лиссэнцефалия, особенное лицо, умственная отсталость	*17p13.3*
Аномалия ДиДжорджи (велокардиофациальный синдром)	Аплазия тимуса, гипопаратиреоз, пороки сердца, низкий рост, расщелина неба, умственная отсталость, особенное лицо, катаракта	*22q11*
Синдром Вильямса	Умственная отсталость, врожденный порок сердца, особенное лицо	*7q1*
Аниридия/опухоль Вильмса	Аниридия, умственная отсталость, предрасположенность к опухоли Вильмса, урогенитальные аномалии	*11p13*

Дупликации. У потомства носителей реципрокной транслокации, о которых будет сказано дальше, может возникнуть дупликация части хромосомного материала, вовлеченного в транслокацию. Микродупликации могут также быть результатом неравного кроссинговера в гомологичных хромосомах при их неправильном спаривании в мейозе I. Обычно дупликации не приводят к появлению столь выраженных аномалий развития, как делеции.

Транслокации. Транслокациями называют перенос генетического материала с одной хромосомы на другую. Если разрывы возникают одновременно в двух хромосомах и последние обмениваются образовавшимися свободными сегментами, то такие транслокации называют *реципрокными*. В этом случае кариотип остается представленным 46 хромосомами, а транслокация может быть выявлена только при детальном анализе дифференциально окрашенных хромосом. Реципрокные транслокации обычно не сопровождаются фенотипическими проявлениями. По-видимому, чаще всего в реципрокную транслокацию вовлекаются длинные плечи хромосом *11* и *22*. Реципрокные транслокации приводят к образованию

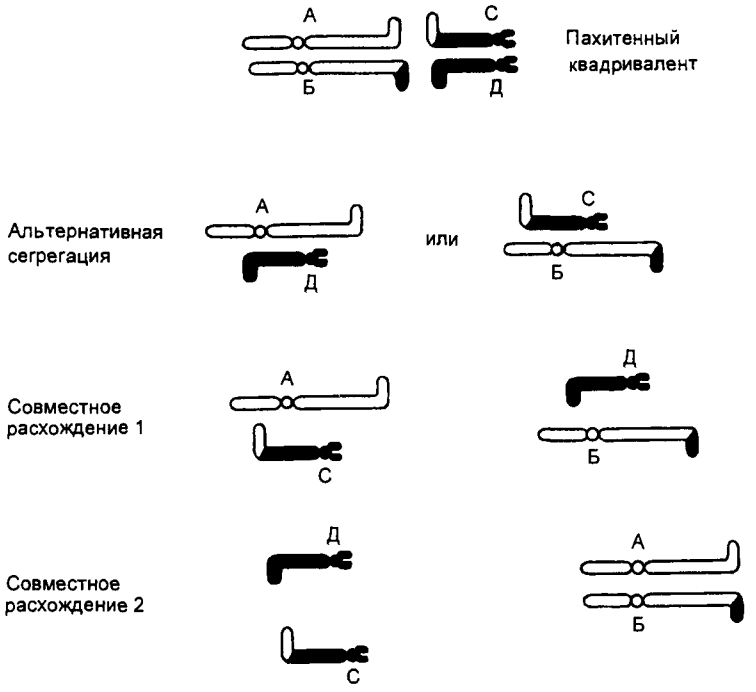


Рис. 8.10. Поведение реципрокной транслокации в мейозе.

В пахитене мейоза I хромосомы, вовлеченные в транслокацию, образуют квадривалент, чтобы обеспечить гомологичное спаривание. Хромосомы из квадривалента могут расходиться разными способами (см. текст).

несбалансированных гамет, когда они проходят мейоз. В этом случае хромосомы, вовлеченные в транслокацию, не могут нормально конъюгировать и образовывать биваленты. Вместо этого они на стадии пахитены образуют сложную фигуру, которую называют *пахитенным квадривалентом,* в котором обеспечивается гомологичная конъюгация транслоцированных хромосом (рис. 8.10). Хромосомы из такого квадривалента в мейозе I могут расходиться по-разному. Обычно реализуются следующие две возможности: в одну гамету попадают две нормальные, а в другую — две транслоцированные (такой тип расхождения называется альтернативным) хромосомы и в обе гаметы попадают одна нормальная и одна транслоцированная хромосома (совместное расхождение 1). Во втором случае возможны две комбинации из нормальной и транслоцированных хромосом. Теоретически все 4 типа расхождения должны реализоваться с равной вероятностью. При альтернативном типе расхождения образуются сбалансированные гаметы, а при совместном расхождении 1 — несба-

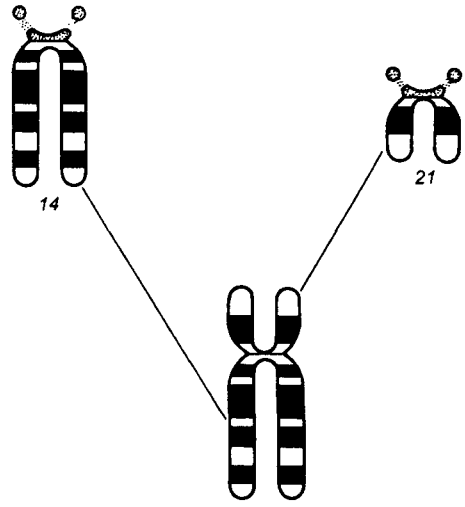


Рис. 8.11. Образование робертсоновской транслокации путем объединения длинных плеч хромосом *14* и *21*.

лансированные гаметы вследствие частичной трисомии или моносомии. В действительности, однако, несбалансированные зиготы появляются значительно реже ожидаемых 50 % случаев и для этого существует множество причин. Кроме описанных выше типов расхождения транслоцированных хромосом из квадривалента, возможны также более редкие типы расхождений. Хромосомы с гомологичными центромерами могут попадать в одну гамету (совместное расхождение 2) или в одну гамету попадают три хромосомы, а во вторую — только одна (расхождение 3:1). Эмпирический риск рождения детей с несбалансированной транслокацией у матерей со сбалансированной транслокацией составляет 7 %, а у отцов со сбалансированной транслокацией — 3 %. В том случае, когда в семье уже родился ребенок с несбалансированной транслокацией, риск для сибсов возрастает и составляет 14 % при носительстве сбалансированной транслокации матерью и 8 %, когда носителем такой транслокации оказывается отец. Эти значения эмпирического риска несбалансированности являются усредненными для транслокаций, в которые вовлечены разные хромосомы, поэтому они приблизительные.

Особый вид реципрокных транслокаций представляют собой так называемые *робертсоновские транслокации*. В этом случае разрывы в двух акроцентрических хромосомах локализуются в области центромер или в непосредственной близости от них (рис. 8.11). Длинные плечи хромосом сливаются, а короткие теряются. Поскольку короткие плечи акроцентрических хромосом содержат гены рРНК, то их потеря никак не проявляется, так как множественные копии этих генов содержатся также в других акроцентрических хромосомах. Поэтому робертсоновская транслокация функционально является сбалансированной. В кариотипе число хромосом уменьшается до 45. Как и при реципрокных транслокациях, риск образования несбалансированных гамет связан с тем, как протe-

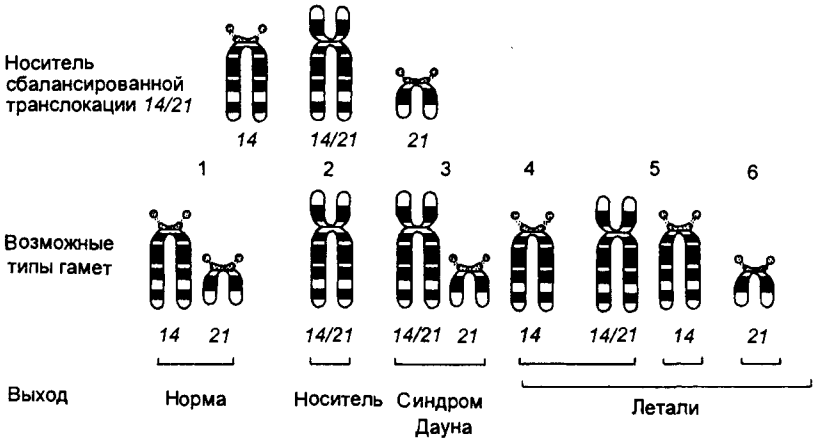


Рис. 8.12. Возможные типы гамет, образуемых носителем сбалансированной робертсоновской транслокации *14q21q* и результаты слияния таких гамет с нормальными гаметами противоположного пола (см. текст).

кает мейоз у носителей робертсоновской транслокации (рис. 8.12).

Возможно образование 6 типов гамет в результате различных способов расхождения хромосом, вовлеченных в робертсоновскую транслокацию: 1) гаметы с нормальными хромосомами; 2) комплементарные им гаметы с робертсоновской транслокацией (оба типа гамет сбалансированные); 3) гаметы, несущие одну нормальную и транслоцированную хромосому; 4) гаметы, несущие вторую нормальную и транслоцированную хромосому; 5) гаметы, несущие только одну нормальную хромосому; 6) гаметы, несущие только вторую нормальную хромосому (5-й и 6-й типы гамет комплементарны 3-му и 4-му типам гамет). Последние 4 типа гамет — несбалансированные, из них 5-й и 6-й типы являются моносомными и приводят к образованию несбалансированных зигот, которые в большинстве случаев летальны; 3-й и 4-й типы дадут начало трисомным зиготам, которые также в большинстве случаев летальны. Однако если в робертсоновскую транслокацию вовлечены хромосомы *21* и *14*, что случается нередко, то в результате может образоваться зигота с трисомией по хромосоме *21*, которая приведет к рождению ребенка с болезнью Дауна. Для робертсоновских транслокаций с участием хромосомы *21* риск рождения такого ребенка составляет 13 %, если носителем транслокации является мать, и 3 %, если носитель — отец. Возможность рождения ребенка с болезнью Дауна у родителей с робертсоновской транслокацией,

в которой участвует хромосома *21*, надо постоянно иметь в виду, так как риск повторного рождения больного ребенка разный при регулярной трисомии *21*, обусловленной нерасхождением хромосом, и трисомии *21*, связанной с носительством робертсоновской транслокации одним из родителей. В том случае, когда робертсоновская транслокация является результатом слияния длинных плеч хромосом *21*, все гаметы будут несбалансированными: 50 % будет иметь две хромосомы *21* и 50 % будет нулисомной по хромосоме *21*. В семье, в которой один из родителей является носителем такой транслокации, все дети будут с болезнью Дауна.

Инсерции. Когда сегмент одной хромосомы переносится и вставляется в другую хромосому, такую перестройку называют инсерцией. Для того чтобы произошла инсерция, необходимо не менее 3 разрывов хромосом. Поскольку в случае возникновения инсерции не теряется и не добавляется новый генетический материал, такую перестройку считают сбалансированной. Однако у носителей такой инсерции 50 % гамет окажутся несбалансированными, поскольку они будут нести хромосому либо с делецией, либо с инсерцией. Вследствие этого будут образовываться зиготы с частичной моносомией или частичной трисомией.

Инверсии. Инверсией называют хромосомную мутацию, когда после двух разрывов в одной хромосоме сегмент хромосомы, расположенный между разрывами, поворачивается на 180° и занимает инвертированное положение. Если в инвертированный сегмент попадает центромера, то такую инверсию называют *перицентрической,* а если инверсия сегмента хромосомы происходит в пределах одного плеча — *парацентрической* (рис. 8.13). При инверсии не происходит потери генетического материала, кроме тех случаев, когда разрыв хромосомы может затронуть функционально важный ген. Поэтому носители обоих типов инверсий не имеют, как правило, каких-либо патологических симптомов. Более того, некоторые инверсии, например перицентрическая инверсия в хромосоме *9*, встречаются как нормальный признак с достаточно высокой частотой в некоторых этнических группах. Как и при других сбалансированных перестройках, инверсии в мейозе могут приводить к образованию несбалансированных гамет (рис. 8.14). Это происходит тогда, когда в пределах инверсии возникает хиазма и осуществляется кроссинговер. В случае перицентрической инверсии это приводит к образованию двух комплементарных несбалансированных хромосом. Одна из них будет иметь дупликацию дистального неинвертированного сегмента и делецию противоположного конца хромосомы, вторая — делецию дистального неинвертированного сегмента и дупликацию противоположного конца хромосомы. Кроссинговер в инвертированном сегменте при

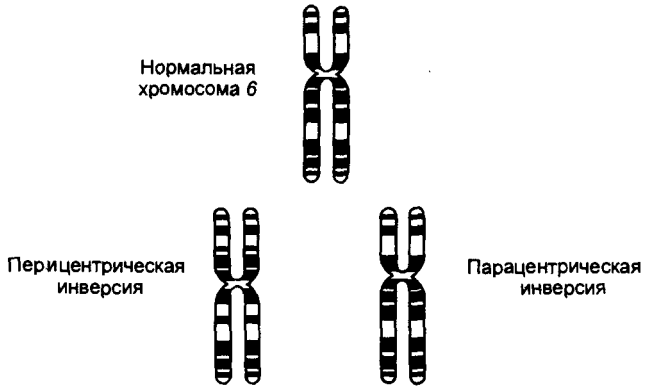


Рис. 8.13. Перицентрическая и парацентрическая инверсии в хромосоме *6*.

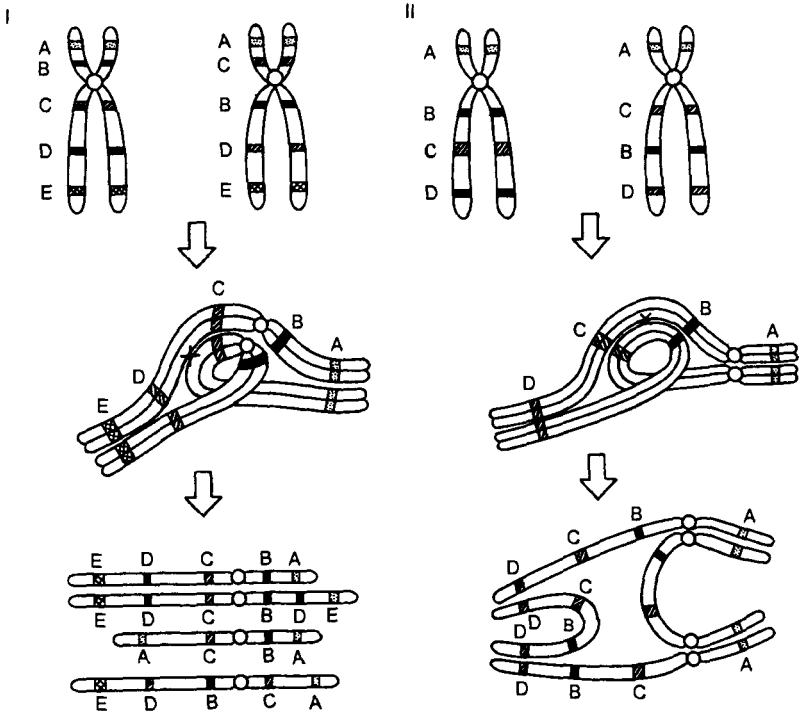


Рис. 8.14. Механизм образования рекомбинантных несбалансированных хромосом в случае перицентрической (I) и парацентрической (II) инверсии, когда кроссинговер происходит в инверсионной петле (из: *R.F. Mueller, I.D. Young.* Emery's Elements of Medical Genetics. — Churchill Livingstone, 1998. — P. 50).

парацентрической инверсии, как видно из рис. 8.14, приведет к образованию либо ацентрического фрагмента хромосомы, либо дицентрика. Все 4 типа несбалансированных гамет в случае их участия в оплодотворении дадут нежизнеспособные зиготы, которые элиминируются на ранних стадиях развития. Вероятно, однако, что кроссинговер внутри инверсий может происходить крайне редко, так как конъюгация гомологичных хромосом при наличии в одной из них инверсии затруднена. У экспериментальных животных инверсии используют как раз для запирания кроссинговера.

Изохромосомы. Изохромосомы возникают в тех случаях, когда центромера делится не продольно, а поперечно. В результате одно из плеч теряется, а второе удваивается. Чаще всего выявляется изохромосома, составленная из длинных плеч хромосомы *X*. В этом случае у индивидуума, носителя такой изохромосомы *X*, обнаруживают проявления синдрома Шерешевского—Тернера.

Кольцевые хромосомы. Этот тип хромосомной мутации возникает в том случае, когда разрывы наблюдаются в обоих плечах какой-то хромосомы. Ацентрические фрагменты при этом теряются, а центральная часть хромосомы замыкается в кольцо. Если такая кольцевая хромосома образуется из аутосомы, то из-за отсутствия значительной доли генетического материала этой хромосомы гамета и зигота оказываются несбалансированными, что должно привести к ранней потере зародыша с кольцевой хромосомой. Если все-таки зародыш образуется, то кольцевая хромосома имеет тенденцию теряться во время митотических делений клеток. Как следствие, возникает мозаицизм по наличию в клетках кольцевой хромосомы.

8.5.3. Номенклатура хромосомных мутаций

Ранее мы уже указывали на то, что для описания кариотипа существует система принятых сокращений. Это относится и к описанию хромосомных мутаций. В табл. 8.2 приведены некоторые принятые символы.

8.6. ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

После того как в 1956 г. были разработаны методы анализа хромосом человека, за короткое время была установлена хромосомная природа целого ряда заболеваний, в том числе синдрома Дауна (*47,XX/XY+21*), синдрома Клайнфелтера (*47,XXY*), синдрома Шерешевского—Тернера (*45,X*) и некоторых других синдромов аутосомных трисомий. В настоящее время различают почти 1000 хромосомных синдромов. Их вклад в спонтанные аборты, неонатальную смертность и за-

Таблица 8.2. **Номенклатурные символы хромосомных мутаций**

Символ	Тип мутации
del	Делеция, например *46,XX,del(5p)* — женщина с делецией короткого плеча хромосомы *5*
dup	Дупликация, например *46,XY,dup(11)(q12)* — мужской кариотип с дупликацией сегмента *q12* хромосомы *11*
fra	Ломкий сайт
i	Изохромосома, например *46,X,i(Xq)* — женский кариотип, одна из хромосом *X* представлена изохромосомой по длинному плечу
inv	Инверсия, например *46,XY,inv(10)(p13q12)* — мужской кариотип, перицентрическая инверсия с точками разрыва *p13* и *q12*
rob	Робертсоновская транслокация, например, *45,XX,rob (14q21q)* — женщина со сбалансированной робертсоновской транслокацией длинных плеч хромосом *14* и *21*, или *46,XX,-14,+rob(14q21q)* — женщина с несбалансированной робертсоновской транслокацией, хромосома *14* не идентифицируется в кариотипе, + хромосома с транслокацией
r	Кольцевая хромосома, например *46,XX, r(16)* — женщина с кольцевой хромосомой *16*
t	Транслокация, например *46,XX, t(2;4)(q21;q21)* — женщина с реципрокной трансплантацией, включающей длинное плечо хромосомы *2*, начиная с сегмента *2q21*, и длинное плечо хромосомы *4*, начиная с сегмента *4q21*
Мозаицизм	Например, *46,XX/47,XX,+21* — женщина, часть клеток у которой содержит нормальный кариотип, а другая часть — трисомию по хромосоме *21*
Аутосомная трисомия	Например, *47,XY,+13* — мужчина, кариотип которого содержит 47 хромосом, дополнительная хромосома — *13*

болеваемость весьма значительный. По-видимому, не менее 50 % всех спонтанных абортов обусловлены хромосомными мутациями: частота хромосомных аномалий среди новорожденных составляет 0,8 %, а среди мертворожденных — 5 %.

Патогенез хромосомных болезней чрезвычайно сложен, поскольку он зависит от нарушений проявления большого числа генов, вовлеченных в любой тип цитогенетически различимых хромосомных мутаций. Есть, однако, еще одна *особенность патогенеза* хромосомных болезней, которая отличает их от моногенных заболеваний. Эта особенность обусловлена тем, что при хромосомных болезнях их симптомы, обычно проявляющиеся врожденными пороками развития, являются следствием так называемого эффекта дозы гена. Хотя в некоторых случаях возникновение хромосомной мутации может приводить к нарушению структуры генов, попадающих в точки разрывов,

доминируют либо триплоидия, либо гаплоидия по большему или меньшему числу нормальных генов. В общем очевидно, что избыток генетического материала менее драматичен по своим последствиям, чем его недостаток. Вместе с тем сходство клинических проявлений для многих хромосомных болезней свидетельствует как о большом числе генов, контролирующих развитие каждого органа и ткани, разбросанных по геному, так и о сложной системе связей между развивающимися зачатками разных систем организма.

Далее мы кратко опишем только наиболее частые хромосомные болезни человека, отсылая интересующихся этой проблемой читателей к руководствам по клинической генетике.

Трисомии. Самой частой из трисомий и вообще одной из самых частых наследственных болезней является трисомия *21*, или синдром Дауна. Цитогенетическая природа синдрома Дауна была установлена Ж.Леженом в 1959 г. Синдром встречается в среднем с частотой 1 на 700 живорожденных, но частота синдрома зависит от возраста матерей и повышается с его увеличением. У женщин старше 45 лет частота рождения больных с синдромом Дауна достигает 4 %. Основные клинические проявления синдрома Дауна представлены в табл. 8.3.

Таблица 8.3. **Основные клинические проявления синдрома Дауна**

Симптомы	Частота встречаемости, %
Умственная отсталость	99
Плоское лицо	90
Монголоидный разрез глаз	80
Эпикант	40
Пятна Брушфильда на радужке	50
Косоглазие	60
Аномалии ушных раковин	50
Высокое или готическое небо	70
Брахицефалия	75
Плоский затылок	78
Мелкие зубы	65
Короткая широкая шея	45
Большой язык	50
Врожденный порок сердца	8
Дуоденальная обструкция	70
Короткие конечности	70
Широкие короткие кисти, короткие пальцы	70
Единственная ладонная складка	20
Сандалевидная щель	45
Гипотония	60
Низкий рост	80

Цитогенетическими причинами синдрома Дауна являются регулярная трисомия — 95 %, транслокации хромосомы *21* на другие хромосомы — 3 % и мозаицизм — 2 %. Молекулярно-генетические исследования позволили выявить критический район хромосомы *21,* ответственный за основные клинические проявления синдрома Дауна, — *21q22.*

Повторный риск при регулярной трисомии *21* составляет примерно 1:100 и зависит от возраста матери. При семейной транслокации показатели риска варьируют от 1 до 3 %, если носителем транслокации является отец, и от 10 до 15 %, если носителем транслокации является мать. Как уже отмечалось, при редких случаях транслокации *21q21q* повторный риск составляет 100 %.

Трисомия *18,* или синдром Эдвардса, встречается значительно реже, чем трисомия *21.* Частота синдрома составляет примерно 1 на 5000 живорожденных, у девочек он наблюдается примерно в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Клинические проявления синдрома Эдвардса значительно более тяжелые, чем синдрома Дауна, обычно больные погибают на первых неделях жизни. Фенотипические признаки трисомии *18* приведены в табл. 8.4.

Таблица 8.4. **Основные клинические проявления синдрома Эдвардса**

Симптомы	Частота встречаемости, %
Тяжелая задержка психомоторного и физического развития	100
Затруднения при глотании, проблемы с кормлением	100
Низкая масса тела при рождении	100
Гипертонус	65
Пороки развития головного и спинного мозга	30
Менингомиелоцеле	15
Выступающий затылок	90
Низко посаженные, уродливые уши	90
Птоз, эпикант, микрофтальмия	30
Расщелина губы и неба	15
Микрогнатия	90
Короткая шея с избыточностью кожи	60
Короткая грудина	90
Врожденный порок сердца (обычно дефект межжелудочковой перегородки)	95
Эвентерация диафрагмы	30
Паховая и пупочная грыжи	60
Пилоростеноз	30

Продолжение табл. 8.4

Симптомы	Частота встречаемости, %
Пороки развития почек	60
Крипторхизм	100
Косолапость	50
Сгибательная деформация пальцев, перекрест пальцев рук	90
Частичная синдактилия	30
Гипоплазия ногтей на руках и ногах	30
Короткие изогнутые большие пальцы ног	60

При цитогенетическом исследовании обычно обнаруживают регулярную трисомию *18*. Как и при синдроме Дауна, выявляется связь между частотой трисомии *18* и возрастом матери. В большинстве случаев дополнительная хромосома имеет материнское происхождение. Около 10 % трисомии *18* обусловлены мозаицизмом или несбалансированными перестройками, чаще робертсоновскими транслокациями.

Трисомия *13*, или синдром Патау, встречается с частотой 1 на 10 000 новорожденных. Клинические проявления синдрома Патау, так же как и синдрома Эдвардса, как правило, очень тяжелые и включают множественные врожденные пороки развития (табл. 8.5). Смертность среди новорожденных с синдромом трисомии *13* в первые недели жизни очень высока.

Таблица 8.5. **Основные клинические проявления синдрома Патау**

Симптомы	Частота встречаемости, %
Глубокая задержка умственного и физического развития	100
Микроцефалия	70
Предположительно глухота	70
Гипотония	45
Судороги	45
Дефекты скальпа	30
Гипертелоризм	90
Микрофтальмия	65
Эпикант	65
Отсутствие бровей	30
Колобома радужки	30
Низко посаженные, уродливые уши	90
Расщелина губы и/или неба	65
Короткая шея	65
Врожденный порок сердца (ДМЖП, ДМПП, коарктация аорты)	65

Продолжение табл. 8.5

Симптомы	Частота встречаемости, %
Единственная пупочная артерия	30
Паховые и пупочная грыжи	30
Омфалоцеле	15
Капиллярная гемангиома	65
Полидактилия	65
Расщелина кистей	20
Косолапость	20
Аномалии почек	90

Цитогенетически обычно выявляется регулярная трисомия *18*, повторный риск для которой низкий. Изредка встречаются случаи *13-D* робертсоновских транслокаций. Риск для носителей таких транслокаций повторных случаев трисомии *18* у потомства существенно ниже, чем при синдроме Дауна, и составляет менее 1 %.

Еще реже, чем трисомии *13* и *18*, встречаются полные или частичные трисомии по другим аутосомам, в частности по хромосомам *8, 9, 1q, 2p, 2q, 3q, 5p* и т.д. Практически все они проявляются множественными врожденными пороками развития.

Трисомии или в более общем виде полисомии по половым хромосомам встречаются почти так же часто, как и трисомия по хромосоме *21*. Кариотипы с дополнительными хромосомами *X* и *Y* представлены в табл. 8.6.

Таблица 8.6. **Полисомии по половым хромосомам**

Тип хромосомных нарушений	Частота, %	Частота в популяции
Синдром Клайнфелтера		1 на 1000 мужчин
47,XXY	82	
48,XXXY	3	
49XXXXY	<1	
Мозаики	8	
Прочее	6	
Полисомия *X*		1 на 1000 женщин
47,XXX	>98	
48,XXXX	Редко	
49,XXXXX	Редко	
Мозаики	Редко	
Полисомия *Y*		1 на 1000 женщин
47,XYY	>98	
Прочее	Редко	

Как видно из табл. 8.6, наличие хромосомы *Y* при синдроме Клайнфелтера независимо от числа дополнительных хромосом *X* определяет развитие мужского пола. Самым частым является кариотип *47,XXY* (табл. 8.7).

Таблица 8.7. **Основные клинические проявления синдрома Клайнфелтера при кариотипе *47,XXY***

Симптомы	Частота встречаемости, %
Высокий рост, астеничное телосложение	80
Умственная отсталость	5
Маленькие наружные половые органы	50
Гистологические доказательства нарушений сперматогенеза	100
Гинекомастия	55
Сниженный уровень тестостерона	80
Повышенный уровень гонадотропина	75
Плохой рост волос на лице	80

Клинические проявления синдрома Клайнфелтера усиливаются с увеличением числа хромосом *X* в кариотипе. Из мозаичных кариотипов самым частым является *46,XY/47,XXY*. Встречаются также мозаики *46,XX/47,XXY; 46,XY/47,XXY/48,XXYY* и *47,XXY/48,XXYY*.

У женщин с дополнительными хромосомами *X*, число которых может доходить до 4, клинические проявления синдрома полисомии по хромосоме *X* могут либо вовсе отсутствовать, либо проявляться небольшой умственной отсталостью. Такие женщины, как правило, фертильны, а кариотип их потомства обычно нормальный.

Мужчины с кариотипом *XYY* встречаются относительно часто. Клинических проявлений этот кариотип не имеет, но считают, что мужчины *XYY* более высокого роста, чем в среднем в популяции, и более агрессивны.

Моносомии. Моносомия у человека известна только в отношении хромосомы *X*. Общее название для разных типов моносомий по хромосоме *X* — *синдром Шерешевского—Тернера* (частота в популяции 1 на 1000 женщин). Цитогенетическое разнообразие, объединяемое под этим эпонимом, представлено в табл. 8.8.

Женщины с синдромом Шерешевского—Тернера имеют достаточно характерный фенотип, который включает симптомы, указанные в табл. 8.9.

Синдром Шерешевского—Тернера возникает не только при полной, но и частичной моносомии по хромосоме *X*,

Таблица 8.8. **Цитогенетические нарушения при синдроме Шерешевского—Тернера**

Тип хромосомных нарушений	Частота, %
45,X	57
46,X,i(Xq) и мозаики с линиями клеток *i(Xq)*	17
46,X,del(Xq) и мозаики с линиями клеток *del(Xq)*	1
Мозаики *45,X/46,XX; 45,X/47,XXX*	12
Мозаики *45,X/46,XY*	4
Прочее [*del(Xp), r(X),* мозаики]	9

Таблица 8.9. **Основные клинические проявления синдрома Шерешевского—Тернера**

Симптомы	Частота встречаемости, %
Низкий рост	97
Первичная аменорея	96
Стерильность	70
Лимфатический отек кистей и стоп при рождении	40
Крыловидные складки на шее	53
Пороки сердца	20
Пороки развития почек	40
Умственная отсталость	18
Высокое небо	45
Широкая грудная клетка, часто с деформацией	40
Cubitus valgus	48
Снижение слуха	53

когда отсутствует длинное или короткое плечо этой хромосомы. Значительный процент случаев синдрома обусловлен мозаицизмом. Основные типы мозаичных кариотипов при синдроме Шерешевского—Тернера представлены в табл. 8.8.

Моносомики по аутосомам нежизнеспособны. Однако описаны, а в некоторых случаях достаточно хорошо изучены частичные моносомии или делеции и обусловленные ими хромосомные болезни.

Делеция короткого плеча хромосомы *4* (синдром *4p*, или синдром Вольфа—Хиршхорна). Впервые эта делеция была описана в 1965 г. Ее клинические проявления приведены в табл. 8.10.

Таблица 8.10. **Осиовиые клинические проявления синдрома делеции *4p***

Симптомы	Частота встречаемости, %
Глубокая умственная отсталость	100
Микроцефалия	91
Затруднения при глотании	76
Дефект скальпа по средней линии	14
Низкая масса тела при рождении	89
Судороги	47
Гипертелоризм	74
Колобома радужки	31
Антимонголоидный разрез глаз	74
Преаурикулярные синусы, или выросты	33
Расщелина губы и/или неба	57
Гипоспадия или крипторхизм у мальчиков, гипоплазия матки у девочек	64
Крючковатый нос	64
Низко посаженные, уродливые уши	69
Пороки сердца	55
Косолапость	70
Микрогнатия	55
«Обезьянья» складка	70

Делеция короткого плеча хромосомы *5* (синдром *5p-*, или синдром «кошачьего крика»). Хромосомная природа синдрома *5p-* была установлена Ж.Леженом с сотрудниками в 1963 г. у новорожденного с задержкой развития, микроцефалией и своеобразным плачем, похожим на крик кошки. Клинические проявления синдрома *5p-* имеют много общего с синдромом *4p-* (табл. 8.11).

С возрастом фенотип больных существенно меняется. Больные обычно низкого роста, у них удлиненное лицо, нередко асимметричное, плохое развитие мышечной системы, сколиоз, преждевременное поседение и неправильный прикус.

Приблизительно 85 % всех случаев синдрома являются спорадическими, 15 % наследуется от фенотипически нормальных родителей, носителей сбалансированной хромосомной перестройки (транслокации или инверсии).

Делеции короткого плеча всех акроцентрических хромосом практически не имеют каких-либо серьезных клинических проявлений.

Как отдельные нозологические формы (синдромы) описаны делеции *18p, 18q, 21q* и *22q*.

Таблица 8.11. **Основные клиииические проявлеиия синдрома делеции *5р* (синдром «кошачьего крика»)**

Симптомы	Частота встречаемости, %
Низкая масса тела при рождении	100
Умственная отсталость	100
Затруднения при глотании	30
Плач, похожий на крик кошки	100
Дыхательный стридор	60
Ларингомаляция	20
Микроцефалия	90
Гипертелоризм	70
Косоглазие	50
Антимонголоидный разрез глаз	50
Низко посаженные, уродливые уши	60
Микрогнатия	60
«Обезьянья» складка	70

В ядре каждой соматической клетки организма человека в норме содержится 46 хромосом. Набор хромосом каждого индивидуума, как нормальный, так и патологический, называют кариотипом. Из 46 хромосом, составляющих хромосомный набор человека, 44 или 22 пары представляют аутосомные хромосомы, последняя пара — половые хромосомы. У женщин конституция половых хромосом в норме представлена двумя хромосомами *X*, у мужчин — *X* и *Y*. Хромосомы одной пары называют гомологами, или гомологичными хромосомами. В половых клетках (сперматозоидах и яйцеклетках) содержится гаплоидный набор хромосом, т.е. 23 хромосомы.

В каждой хромосоме выявляется перетяжка, которую называют центромерой. По положению центромеры хромосомы классифицируют на метацентрические, акроцентрические и субметацентрические.

Материал, из которого построены хромосомы, называют хроматином. Он состоит из ДНК и окружающих ее гистонов и других белков. Ту часть хроматина, которая слабо окрашивается специальными красителями для хромосом, называют эухроматином, а ту, которая окрашивается интенсивно, — гетерохроматином. Считают, что эухроматиновые районы хромосом содержат активно экспрессирующиеся гены, гетерохроматиновые районы, напротив, содержат неактивные гены и неэкспрессирующиеся повторяющиеся последовательности ДНК.

Соматическая клетка может находиться в двух состояниях — интерфазе и делении. Смену этих состояний друг другом называют клеточным циклом. Во время интерфазы клетка удваивает свое содержимое, включая хромосомы. Интерфазу принято делить на три стадии: G1, S и G2. На стадии G1 в клетке происходит синтез РНК, белков и осуществляется весь сложный комплекс метаболизма. На стадии S происходит репликация ДНК. На стадии G2 исправляются ошибки, допущенные при репликации ДНК, и происходят другие процессы, подготавливающие клетку к митозу.

Процесс деления соматических клеток, во время которого также происходит деление ядра, называют митозом. До вхождения клетки в митоз каждая хромосома представлена двумя идентичными нитями, которые являются результатом репликации ДНК во время фазы синтеза клеточного цикла. Эти нити называют хроматидами. Во время деления ядра клетки хроматиды каждой хромосомы расходятся в две вновь возникшие клетки. Таким образом, в соматических клетках на протяжении всей жизни человека сохраняется одно и то же число хромосом и, следовательно, все соматические клетки генетически идентичны друг другу.

Митоз принято делить на отдельные стадии (или фазы): профазу, прометафазу, метафазу, анафазу и телофазу.

Мейозом называют процесс деления ядер зародышевых клеток при их превращении в гаметы. Мейоз включает два деления клеток, которые называют соответственно мейозом I и мейозом II. Каждое из этих делений формально состоит из тех же стадий, что и митоз: профазы, метафазы, анафазы и телофазы. Мейоз I называют также редукционным делением, так как в результате этого деления число хромосом во вновь образующихся клетках уменьшается в 2 раза. Мейоз II по механизму сходен с обычным митозом, но митотически делится удвоенный гаплоидный набор хромосом. В результате второго мейотического деления образуются в мужском гаметогенезе две сперматиды, а в женском гаметогенезе — яйцеклетка, так как из второй дочерней клетки образуется так называемое направительное тельце. Мейоз объясняет многие генетические феномены, в том числе менделевские правила наследования.

Различают два основных типа хромосомных мутаций — численные и структурные. Численные мутации делятся на анэуплоидии, когда мутации выражаются в утрате или появлении дополнительной одной либо нескольких хромосом, и полиплоидии, когда увеличивается число гаплоид-

ных наборов хромосом. Потерю одной из хромосом называют моносомией, а возникновение дополнительного гомолога у пары хромосом — трисомией. Обычно трисомии возникают в результате нарушения расхождения гомологичных хромосом в анафазе мейоза I. В результате в одну дочернюю клетку попадают обе гомологичные хромосомы, а во вторую дочернюю клетку не попадает ни одна из хромосом бивалента. Иногда, однако, трисомия может быть результатом нарушения расхождения сестринских хроматид в мейозе II. В этом случае в одну гамету попадают две совершенно одинаковые хромосомы, что при оплодотворении нормальным спермием даст трисомную зиготу. Данный тип хромосомных мутаций, ведущих к трисомии, называют нерасхождением хромосом.

Структурные хромосомные мутации представлены транслокациями (реципрокными и робертсоновскими), делециями, инсерциями, инверсиями (парацентрическими и перицентрическими), кольцами и изохромосомами. Структурные мутации хромосом могут возникать только в результате разрыва хромосом с последующим воссоединением, сопровождающимся нарушением исходной конфигурации хромосом. Структурные хромосомные мутации могут быть сбалансированными или несбалансированными. При сбалансированных мутациях нет утраты или избытка генетического материала, поэтому они не имеют фенотипических проявлений, кроме тех случаев, когда в результате разрыва хромосомы в месте разрыва оказывается функционально важный ген. У носителей сбалансированных хромосомных мутаций могут образовываться несбалансированные по хромосомному набору гаметы в результате нарушений в распределении хромосомного материала в мейозе, и как следствие этого у плода, возникшего от оплодотворения такой гаметой, хромосомный набор окажется также несбалансированным. При несбалансированном хромосомном наборе у плода развиваются тяжелые клинические проявления патологии, как правило, в виде комплекса врожденных пороков развития.

При численных аномалиях как половых хромосом, так и аутосом нередко обнаруживают мозаицизм, проявляющийся одновременным существованием в организме как эуплоидных, так и анэуплоидных клеток в разных пропорциях. Мозаицизм может возникнуть вследствие митотического нерасхождения или из-за потери одной из хромосом в результате анафазного отставания.

Недавно установлено, что причиной ряда синдромов, тип наследования которых оставался неизвестным, так как они встречались почти всегда в виде изолированных

случаев, являются микроделеции. Самыми известными и частыми наследственными синдромами, обусловленными микроделециями района *15q11—q13,* являются синдром Прадера—Вилли и синдром Энжельмена.

После того как в 1956 г. были разработаны методы анализа хромосом человека, за короткое время была установлена хромосомная природа многих заболеваний, в том числе синдрома Дауна (*47,XX/XY, +21*), синдрома Клайнфелтера (*47,XXY*), синдрома Шерешевского—Тернера (*45,X*) и некоторых других синдромов аутосомных трисомий. В настоящее время различают почти 1000 хромосомных синдромов, их вклад в спонтанные аборты, неонатальную смертность и заболеваемость весьма значительный. Большинство хромосомных болезней характеризуется наличием множественных врожденных пороков развития.

Глава 9 КАРТИРОВАНИЕ И КЛОНИРОВАНИЕ ГЕНОВ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Три основные задачи доминировали в международной программе «Геном человека» в 1993—1998 гг. — это создание генетической и физической карт генома и собственно сиквенс. Создание генетической карты предполагало установление последовательности расположения генетических маркеров (в этом качестве использовали различные преимущественно ДНК полиморфизмы, т.е. наследуемые вариации в структуре ДНК) по длине всех хромосом с определенной плотностью, т.е. на достаточно близком расстоянии друг от друга. Такая *генетическая карта* должна была облегчить картирование всех генов человека, особенно генов наследственных болезней, что является одной из основных целей указанной программы. За короткое время было генетически картировано несколько тысяч генов.

Параллельно и одновременно с исследованиями по программе «Геном человека», имеющей глобальное значение, *генетически картировали локусы, ответственные за наследственные болезни.* Эта работа значительно облегчалась благодаря созданию генетической карты ДНК-маркеров в рамках программы. Картирование генов наследственных болезней принципиально важно для медицины, так как открывает возможность непрямой диагностики соответствующих наследственных болезней. Кроме того, генетическое картирование необходимо в идентификации и последующем клонировании того или иного гена наследственной болезни, изучения его структуры, природы мутаций в этом гене, в перспективе открывает возможности манипуляций с этим геном, например в генотерапевтических целях.

9.1. АНАЛИЗ СЦЕПЛЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КАРТИРОВАНИЕ

В предыдущей главе, в которой рассматривалось поведение хромосом в мейозе, мы указывали, что разные хромосомы в мейотических делениях ведут себя независимо друг от друга и это является хромосомной основой для следования менделевскому правилу независимого наследования признаков. В то же время гены, расположенные в одной хромосоме, предпочтительно наследуются как одна группа, т.е. сцепленно, кроме тех случаев, когда происходит кроссинговер. В результате кроссинговера осуществляется обмен одинаковыми участками гомологичных хромосом, и в рекомбинантной хро-

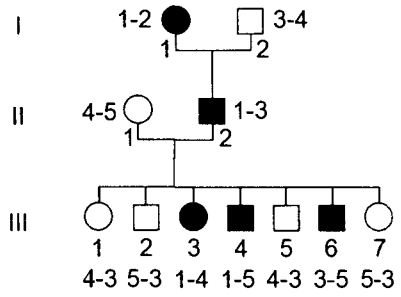


Рис. 9.1. Семья, в которой сегрегируют аутосомно-доминантный ихтиоз (пораженные обозначены черными кружками и квадратами) и ДНК-полиморфный маркер (генотипы каждого члена семьи отмечены жирным шрифтом).

мосоме создается новая комбинация генов, часть из которых происходит из одной, а другая часть — из другой гомологичной хромосомы каждого из родителей. Напомним, что в среднем на хромосому приходится 1—3 рекомбинации. Рекомбинации происходят во время как оогенеза, так и сперматогенеза (в мейозе I), поэтому ребенок получает рекомбинантные хромосомы и от матери, и от отца.

Предположим, что мы хотим установить, есть ли сцепление между геном, вызывающим аутосомно-доминантное заболевание, и каким-либо генетическим полиморфным маркером (это означает, что для маркера известно не менее двух аллелей, встречающихся с достаточно высокой частотой в популяции). Предположим далее, что мы нашли семью, в трех поколениях которой наследуется вульгарный ихтиоз, и обследовали членов этой семьи для выяснения генотипов каждого члена семьи по выбранному генетическому маркеру. В результате мы получили родословную со следующим описанием генотипов каждого члена семьи (рис. 9.1).

Судить о том, сцеплен ли избранный нами маркерный локус с геном ихтиоза, можно только по 3-му поколению, но для этого мы должны предположить, с каким аллелем маркерного локуса наследуется вместе ген ихтиоза у II2, т.е. у больного отца. В 3-поколенной родословной это сделать просто. Как видно из рис. 9.1, ген ихтиоза наследуется вместе, т.е. находится в одной хромосоме, с аллелем *1* маркерного локуса (такое состояние называют фазой притяжения, с аллелем *2* маркерного локуса ген ихтиоза находится в фазе отталкивания). Если теперь проанализировать генотипы всех детей из поколения III, то становится ясным, что все дети, кроме III6, являются не рекомбинантами, а III6, напротив, рекомбинантным. В этом случае частота рекомбинаций (обозначают как θ) составляет 1 из 7, т.е. 0,14.

Анализ частоты рекомбинаций становится значительно сложнее, если мы имеем дело с рецессивно наследуемым заболеванием или с двухпоколенными семьями. В этих случаях для установления сцепления используют метод, основанный

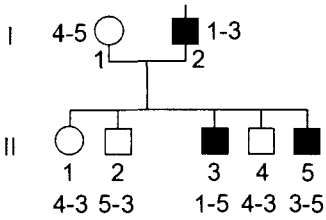


Рис. 9.2. Семья, в которой сегрегируют аутосомно-доминантный ихтиоз (пораженные обозначены черными кружками и квадратами) и ДНК-полиморфный маркер (генотипы каждого члена семьи отмечены жирным шрифтом).

на максимально правдоподобной оценке частоты рекомбинаций (θ). Такая оценка основывается на относительной вероятности (P_R) наличия сцепления между изучаемыми локусами в каждой конкретной семье. P_R рассчитывают как отношение вероятностей сцепления изучаемых локусов в данной семье с частотой рекомбинаций между этими локусами (θ), варьирующей от 0 до 0,5[1] к вероятности, что в этой семье нет сцепления по изучаемым локусам и, следовательно, θ = 0,5. Для удобства P_R часто выражают через логарифм. Log_{10} этой относительной вероятности называют логарифмом шансов (log of odds) или значением логарифма шансов (lod score)[2]. Максимально правдоподобная оценка частоты рекомбинации θ между двумя изучаемыми локусами может быть получена путем нанесения на график сумм логарифма шансов для всех семей, на которых проводилось исследование, при разных значениях θ от 0 до 0,5. Значение θ, соответствующее пику кривой на графике, будет максимально правдоподобным.

Для того чтобы сделать предыдущие рассуждения о способе оценки рекомбинационной частоты более понятными, рассмотрим конкретный пример. Рассмотрим родословную, в которой опять сегрегируют ихтиоз и аллели ДНК полиморфного локуса (рис. 9.2).

Теперь для отца больных детей (I-2) неизвестно, в какой фазе сцепления находится ген ихтиоза (И) по отношению к аллелям полиморфного маркера. Если генотип I-2 будет И-1, т.е. в фазе притяжения находятся ген ихтиоза и аллель *1* маркерного локуса, то возможно 4 типа гамет: две нерекомбинантные (И-1, и и-3) и две рекомбинантные (И-3 и и-3). Если частоту рекомбинаций принять как θ, то частота нерекомбинантных гамет будет 1 — θ, а гамет И-1 или и-3 — 1—θ/2,

[1]Вероятность сцепления локусов в семье рассчитывается для каждой отдельной частоты рекомбинации, т.е. для 0; 0,1; 0,2 или 0; 0,05; 0,01; 0,015 и т.д.

[2]Мы приводим здесь английское обозначение для логарифма шансов, так как в отечественной литературе в оригинальных статьях по анализу сцепления генов у человека нередко используют английскую транскрипцию логарифма шансов, которая пишется как «лод».

частота рекомбинантных гамет будет θ, а гамет И-3 или и-1 — θ/2. Если генотип I-2 будет И-3, т.е. в фазе притяжения находятся ген ихтиоза и аллель *3* маркерного локуса, то образуются четыре типа гамет, в которых рекомбинантные и нерекомбинантные гаметы меняются местами. При первом предположении о фазе сцепления, в поколении II родословной индивиды 1; 2; 3 и 4 являются нерекомбинантами, а индивид 5 — рекомбинантом. В этом случае вероятность наблюдения 4 нерекомбинантных индивидуумов составит $(1 - \theta/2)^4$ и одного рекомбинантного индивидуума θ/2. Общая вероятность наблюдения такой семьи в предположении о генотипе отца И-3/и-1 будет равна произведению вероятностей наблюдения рекомбинантных и нерекомбинантных индивидуумов, т.е. $(1 - \theta/2)^4 \times \theta/2 = \theta(1 - \theta)^4/32$. При втором предположении о фазе сцепления гена ихтиоза и аллеля маркерного гена у I-2 во II поколении родословной индивиды 1; 2; 3; 4 являются рекомбинантами, а индивид 5 — нерекомбинантным. Вероятность наблюдения такой семьи составит $\theta^4(1 - \theta)/32$. Тогда средняя вероятность наблюдения такой семьи, предполагая, что ген ихтиоза и аллель *1* маркерного локуса могут находиться в фазе либо притяжения, либо отталкивания, составит $\frac{1}{2}[\theta(1 - \theta)^4/32 + \theta^4(1 - \theta)/32]$. Теперь предположим, что частота рекомбинаций составляет 0,2. Подставим это значение в окончательную формулу и получим, что вероятность наблюдения такой семьи при частоте рекомбинации 0,2 составит $P_{0,2} = 0{,}00130$. При предположении о том, что эти два локуса наследуются независимо друг от друга ($\theta = 0{,}5$), $P_{0,5} = \frac{1}{2}[(0{,}5)^5/16] = 0{,}000976$. Относительная вероятность (P_R) при $\theta = 0{,}2$ составит 0,00130/0,000976 = 1,332. Сходным образом рассчитывают P_R при разных значениях θ от 0 до 0,5. Значения P_R наносятся на графике напротив соответствующих значений θ. Пик получаемой кривой будет соответствовать максимально правдоподобному значению частоты рекомбинации между геном ихтиоза и исследованным маркерным локусом для данной семьи. Для разобранного случая $\theta = 0{,}23$ значение логарифма шансов составляет 0,125. Мы приводим пример расчета силы сцепления между интересующим исследователя геном и маркерным локусом, намеренно упрощая ситуацию и не включая различные коррекции, которые надо учесть для более точной оценки значений логарифма шансов. Смысл этого примера заключается в том, чтобы продемонстрировать общую логику и последовательность основных этапов в получении величин логарифма шансов и частоты рекомбинации и оценке с их помощью сцепления между изучаемыми локусами. Имеются мощные компьютерные программы, использующие указанную логику и позволяющие избежать многочисленных и трудоемких вычислений. Эти программы позволяют определять не только силу сцеп-

ления между маркерным локусом и геном заболевания, но и сцепление между несколькими локусами одновременно, устанавливая, между какими локусами и геном заболевания наблюдается максимальное сцепление.

Считают, что сцепление между локусами установлено, когда сумма логарифмов шансов для исследованных семей окажется равной 3 или более. Логарифм шансов, равный 3, означает, что сцепление в 1000 раз более вероятно, чем его отсутствие. Напротив, при значении логарифма шансов, равном −2, сцепление между локусами в 100 раз менее вероятно, чем его отсутствие, и может быть отвергнуто.

Если сцепление между локусами установлено, то частота рекомбинаций может быть легко превращена в расстояние на генетической карте, которое разделяет исследованные локусы. Считают, что 1 % рекомбинаций соответствует расстоянию в 1 сМ. Следует, однако, заметить, что такое соответствие выполняется, когда локусы достаточно тесно сцеплены и частота рекомбинаций невысока. В противном случае между локусами могут возникать двойные или даже тройные кроссинговеры и вычисленная частота рекомбинаций фактически оказывается заниженной. Упрощая ситуацию, можно от генетических расстояний перейти к физическим расстояниям между сцепленными генами, так как 1 сМ генетической карты примерно соответствует 1 млн п.н. Однако такие переходы надо делать с большой осторожностью, поскольку известно, что частота рекомбинаций зависит от многих факторов. В частности, как уже упоминалось, она ниже у мужчин по сравнению с женщинами, частота рекомбинаций также разная для разных районов каждой хромосомы, являясь максимальной в теломерных районах. Кроме того, установлено, что по длине хромосом выявляются так называемые *горячие точки рекомбинаций.*

В тех случаях, когда устанавливается сцепление между двумя локусами, невозможно ответить на вопрос, каково взаимное расположение локусов. Ответ на этот вопрос может быть получен в эксперименте с мультилокусным сцеплением. Классический вариант такого анализа, когда изучали сцепление между тремя локусами, был разработан еще в 20-е годы XIX в. Т.Г.Морганом и его сотрудниками. Суть этого эксперимента очень простая. Допустим, мы хотим установить взаимное расположение локусов *A*, *B* и *C*.

Мы можем получить следующие результаты: расстояние между локусами *A* и *C* равно 10 сМ, расстояние между локусами *A* и *B* равно 4 сМ, расстояние между локусами *B* и *C* равно 6 сМ — локус *B* расположен между локусами *A* и *C*; расстояние между локусами *A* и *C* равно 4 сМ, расстояние между локусами *A* и *B* равно 10 сМ, расстояние между локусами *B* и *C* равно 6 сМ — локус *C* расположен между локуса-

ми *A* и *B*; расстояние между локусами *B* и *C* равно 10 сМ, расстояние между локусами *A* и *B* равно 4 сМ, расстояние между локусами *A* и *C* равно 6 сМ — локус *A* расположен между локусами *B* и *C*. Если в нашем распоряжении имеется достаточно большое количество локусов, расположенных в одной хромосоме, то, создавая последовательно комбинации по 3 или большему числу локусов, можно построить генетическую карту целой хромосомы. Некоторым осложнением при выполнении такой процедуры создания генетической карты являются двойные кроссинговеры, которые происходят тем чаще, чем дальше расположены друг от друга изучаемые локусы. Если, однако, мы можем различать генотипически двойные кроссинговеры, то легко внести соответствующую поправку при определении генетического расстояния между изучаемыми генетическими локусами.

9.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ

Установление локализации гена наследственной болезни, как, впрочем, и любого другого гена, возможно в том случае, когда мы можем установить или предположить фазу сцепления для исследуемого гена и полиморфного маркерного локуса. Это можно сделать только тогда, когда носитель гена наследственной болезни будет гетерозиготен по аллелям маркерного локуса. Из этого следует, что для анализа сцепления пригодны только те маркерные локусы, которые имеют выраженный полиморфизм.

Первый генетический полиморфный признак у человека был выявлен Ландштейнером в 1900 г. Это была система группы крови АВ0. До 1955 г. у человека было известно только несколько полиморфных генетических систем, преимущественно разные группы крови. В 1955 г. Смитис описал метод электрофореза в крахмальном геле, который позволял разделять белки по их заряду и молекулярной массе. Благодаря использованию этого метода, Смитису удалось показать, что полиморфным является также сывороточный белок гаптоглобин. Было установлено, что электрофоретические варианты гаптоглобина наследуются как кодоминантные признаки. Вскоре генетический полиморфизм был обнаружен и для некоторых других сывороточных белков, а дополнение электрофореза методами определения ферментативной активности позволило установить, что полиморфизм свойствен также многим эритроцитарным, лейкоцитарным ферментам и ферментам плазмы крови. К 70-м годам XIX в. было известно, по-видимому, не менее 100 белковых полиморфизмов, которые можно было выявить с помощью различных вариантов электрофореза. К сожалению, бóльшая часть белковых поли-

морфизмов оказалась малопригодной для анализа сцепления с генами наследственных болезней, но сыграла исключительную роль в изучении генетической структуры популяций человека. Иные возможности для исследования сцепления и картирования генов открыли ДНК-полиморфизмы.

Одним из первых был обнаружен полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). О том, что такое ферменты рестрикции (рестриктазы) и как они действуют, описывалось в главе 7. Каждая рестриктаза разрезает молекулу ДНК, распознавая специфическую для нее последовательность нуклеотидов, которую называют *сайтом рестрикции.* Если в сайте рестрикции независимо от того, где он находится, возникает мутация и изменяется последовательность нуклеотидов, то *рестриктаза* не узнает такой измененный сайт и не разрезает в этом месте молекулу ДНК. В то же время рестриктаза продолжает разрезать соседние неизмененные сайты рестрикции. В результате в мутантной ДНК один из фрагментов рестрикции оказывается длиннее, чем соответствующие фрагменты в немутантной ДНК. Для того чтобы выявить наличие полиморфного по рестрикции сайта в ДНК, после обработки рестриктазой ее подвергают электрофорезу. Во время электрофореза фрагменты ДНК распределяются в соответствии со своей молекулярной массой. Обычно после рестрикции геномной ДНК образуются сотни тысяч фрагментов. Эти фрагменты денатурируются, т.е. превращаются в однонитевые, их переносят на нитроцеллюлезный фильтр, с которым они прочно связываются. Напомним, что эта процедура называется блоттингом по Саузерну. Поскольку некоторые рестриктазы разрезают ДНК достаточно часто, поиск полиморфизма можно вести с помощью различных ДНК-зондов, предварительно меченных радиоактивным фосфором. Это могут быть зонды к участкам генов или любым другим последовательностям ДНК, локализация которых известна. Зонды соединяются с комплементарными последовательностями ДНК, и меченые фрагменты можно выявить с помощью авторадиографии. В тех случаях, когда определенный зонд выявляет у разных людей разное количество меченых фрагментов или фрагментов с разной молекулярной массой, можно предполагать наличие рестрикционного полиморфизма в определенном локусе ДНК. Таким образом, можно обнаруживать мутации в генах, если эти мутации меняют сайт рестрикции для определенных рестриктаз. В настоящее время известно сотни рестриктаз, которые распознают разные последовательности нуклеотидов. В распоряжении исследователей имеются тысячи ДНК-зондов к разным участкам генома. Использование этих возможностей привело к выявлению многих тысяч полиморфных сайтов в человеческом геноме. В абсолютном большинстве случаев ПДРФ представляет собой

двухаллельную систему (наличие или отсутствие сайта рестрикции), тем не менее высокая частота таких полиморфизмов была успешно использована при картировании многих генов наследственных болезней, в том числе муковисцидоза, нейрофиброматоза 1-го типа и многих других.

Значительно большее количество аллелей, а следовательно, и большее генетическое разнообразие, а также информационная ценность у еще одного типа ДНК-полиморфизма, который называют варьирующим числом тандемных повторов, или VNTR-полиморфизмом. Описывая различные типы ДНК, которые встречаются в геноме человека, мы упоминали мини-сателлитные повторы. Эти повторы разбросаны по геному, их основная последовательность может включать до 80 нуклеотидов, а число повторов основной последовательности может варьировать в широких пределах. Выявление VNTR-полиморфизма начинается, так же как и выявление ПДРФ, с разрезания геномной ДНК той или иной рестриктазой, электрофореза фрагментов, их денатурации и блоттинга по Саузерну. Отличие заключается в том, что для гибридизации используют ДНК-зонды, специфичные для определенного мини-сателлитного повтора.

Еще более информативным ДНК-полиморфизмом являются микросателлитные тандемные повторы. Так же как и в мини-сателлитных повторах, микросателлитные повторы отличаются по числу повторяющихся последовательностей. Однако в случае микросателлитов базовая последовательность состоит всего из 2, 3 или 4 нуклеотидов. Кроме того, они более часто встречаются в геноме и распределены по геному более равномерно. Отличается также способ их детекции. Микросателлитные повторы обычно выявляют с помощью ПЦР. Для этого необходимо знать последовательность нуклеотидов, предшествующих и следующих за повтором, чтобы выбрать подходящие праймеры, но секвенирование генома столь далеко продвинулось вперед, что найти такую последовательность не представляет особого труда ни для одного региона генома. Это очень удобный полиморфизм для изучения сцепления не только потому, что полиморфных сайтов в геноме очень много, но еще и потому, что во многих случаях полиморфизм проявляется большим количеством аллелей и гетерозиготность при этом типе полиморфизма очень высокая.

Наконец, в настоящее время для анализа сцепления часто используют так называемый *однонуклеотидный полиморфизм* (ОНП). ОНП теоретически наблюдается с частотой 1 на 100—300 нуклеотидов и по форме представляет собой диаллельные полиморфизмы. При такой частоте ОНП удовлетворяет всем требованиям, которые предъявляются к маркерам для широкомасштабного исследования сцепления. Кроме того, ОНП должен встречаться несколько раз даже в неболь-

ших по размеру генах. В этом случае ОНП может быть собственно мутацией, обусловливающей наследственное заболевание.

Для успешного картирования генов наследственных болезней, выявления многочисленных и удобных для картирования ДНК-полиморфизмов различных типов было недостаточно. Эти маркеры надо было локализовать на генетической карте, установив их взаимное расположение. Это было возможным благодаря тому, что картирование ДНК-полиморфных маркеров было проведено большинством исследователей на одной и той же выборке семей. Эта выборка включает 61 многопоколенную семью с большим числом членов в каждой семье, отобранных в исторических провинциях Франции Центром по изучению полиморфизма у человека (Centre d'Etude du Polymorhisme Humain — CEPH). Все исследователи, которые занимались картированием ДНК-полиморфизмов, могли получить ДНК от членов этих семей. Как только первые ДНК-маркеры были картированы по всем хромосомам, работа по картированию новых маркеров стала быстро ускоряться, так как их надо было просто встроить в уже имевшуюся карту для каждой хромосомы. В очень короткий срок удалось создать генетическую карту для всего генома, в которой расстояние между ближайшими ДНК-маркерами не превышало в среднем 5 сМ. Были созданы коммерческие наборы для определения 300 и более ДНК-полиморфизмов в геноме, которые позволяли провести так называемый геномный скрининг и относительно легко картировать гены наследственных болезней. Кроме того, столь плотно заполненная маркерами генетическая карта позволила уменьшить количественные требования к семейному материалу, пригодному для изучения сцепления генов.

Многочисленные ДНК-полиморфизмы, обладающие высокой информативной ценностью, позволили в ряде случаев использовать для картирования генов наследственных болезней такой феномен, как неравновесность по сцеплению[1]. Обычно генетические маркеры, обнаруживающие сцепление с генами наследственных болезней, встречаются в семьях с такой же частотой, как и в популяции, и инструментом для анализа сцепления является их сегрегация, зависимая или независимая от гена наследственного заболевания в конкретной семье. Однако в некоторых случаях, когда мутация в гене

---

[1]Формально неравновесностью по сцеплению называют состояние, при котором два гена встречаются у индивидуумов чаще, чем произведение частот соответствующих генов в популяции. Неравновесность по сцеплению может выявляться у генов, расположенных в разных хромосомах и физически никак не связанных. Неравновесность по сцеплению является феноменом популяционным.

наследственного заболевания возникла относительно недавно и определенный аллель полиморфного генетического маркера очень тесно сцеплен с геном наследственного заболевания и находится с ним в фазе притяжения, это будет проявляться в том, что ген наследственного заболевания и какой-то аллель полиморфного генетического маркера будут встречаться всегда (или почти всегда) вместе. Неравновесие по сцеплению между разными ДНК-маркерами и генами наследственных болезней найдено при муковисцидозе, хорее Гентингтона, фенилкетонурии, миотонической дистрофии и некоторых других наследственных заболеваниях.

9.3. МЕТОДЫ ФИЗИЧЕСКОГО КАРТИРОВАНИЯ ГЕНОВ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Кроме генетического картирования, для локализации генов наследственных болезней человека используют разнообразные методы *физического картирования* генов. Самый простой подход физического картирования реализуется, когда тот или иной локус или ген заболевания оказывается ассоциирующим с хромосомной аномалией — делецией, транслокацией или другой хромосомной аномалией, которая выявляется цитогенетически.

9.3.1. Картирование генов с помощью хромосомных мутаций

Если у лиц с тем или иным наследственным заболеванием выявляют делеции примерно в одном и том же месте одной и той же хромосомы, то это почти наверняка указывает, что ген наследственной болезни локализован в том районе хромосомы, который отсутствует во всех делециях независимо от их размера. Таким образом было картировано по крайней мере несколько генов наследственных болезней, в том числе генов ретинобластомы, синдрома Прадера—Вилли, Энжельмена и др. Использование делеций для локализации генов было названо *методом делеционного картирования*. Сходным образом для установления локализации гена наследственной болезни могут быть использованы *сбалансированные транслокации*, когда у носителя такой транслокации диагностируют наследственное заболевание. Это позволяет предполагать, что один из разрывов хромосомы, предшествующий возникновению транслокации, нарушил структуру гена, локализованного в месте разрыва. Самым ярким примером, когда с помощью транслокации был картирован ген, является миопатия Дюшенна. Ген миопатии Дюшенна локализован в хромосоме *X* и

обычно проявляется тяжелой миопатией у мальчиков. Однако обнаружили несколько случаев типичной клинической картины миопатии у женщин. Они оказались связанными с транслокациями между хромосомой *X* и аутосомами, причем в хромосоме *X* разрыв всегда локализовался в районе *Xp21*. Это позволило резко сузить район поиска гена миопатии Дюшенна. Здесь необходимо подчеркнуть, что, кроме транслокации у пораженных женщин, должна была также наблюдаться преимущественная инактивация нормальной хромосомы *X*.

Картирование гена иногда может быть достигнуто за счет использования эффекта дозы гена. В случае делеции следует ожидать уменьшение на 50 % продукта гена (это прежде всего может быть фермент). Именно таким способом был картирован ген кислой фосфатазы эритроцитов в хромосоме *2*. При дупликации, наоборот, можно ожидать увеличение на 50 % активности ферментов, гены которых вовлечены в дупликацию. Самым известным примером картирования гена с помощью дупликации является супероксиддисмутаза, которая была картирована на хромосоме *21*, так как ее уровень был постоянно повышен у больных с болезнью Дауна.

9.3.2. Картирование с помощью гибридизации in situ

К физическим методам картирования относится также метод гибридизации in situ. В том случае, когда нам известна последовательность ДНК интересующего нас локуса (а теперь такая ситуация возникает нередко), эту последовательность можно использовать для гибридизации с хромосомами in situ, и место гибридизации будет однозначно указывать на локализацию локуса в определенном районе определенной же хромосомы. Обычно гибридизации in situ предшествует выделение мРНК из какого-либо органа или ткани для характеристики функциональной дифференциальной активности генов в соответствующем органе. На основе этих мРНК с помощью обратной транскриптазы получают кДНК. Такие кДНК представляют собой экзоны тех генов, которые проявляют активность в исследуемом органе. Эти кДНК можно использовать как основу для создания ДНК-зондов. Их можно метить флюоресцентными красителями, применять для флюоресцентной гибридизации с препаратами прометафазных хромосом, которые обработаны соответствующим образом для того, чтобы добиться денатурации нитей ДНК (FISH-анализ). В этом случае ДНК-зонд гибридизуется с комплементарной последовательностью на хромосомах, и по флюоресцентному свечению выявляется и локализуется ген, с которого транскрибировалась мРНК, послужившая исходным звеном всего анализа.

9.3.3. Гибридизация соматических клеток и картирование генов человека

Для физического картирования широко используют методы гибридизации соматических клеток. Обычно для гибридизации с клетками человека применяют соматические клетки грызунов, чаще всего мыши. Для того чтобы облегчить слияние клеток разных видов, в культуральную среду добавляют вирус Сендай, инактивированный ультрафиолетовым облучением, или полиэтиленгликоль. Для отбора слившихся клеток от исходных клеток человека и мыши клетки выращивают на специальной селективной среде, которая позволяет размножаться только гибридным клеткам (для этого в опытах по слиянию использовали линии клеток мышей с недостаточностью по некоторым ферментам, чаще всего с недостаточностью по тимидинкиназе). В только что образовавшихся гибридных клетках ядра содержат оба набора хромосом человека и мыши. Однако последующее размножение гибридных клеток приводит к постепенной утрате хромосом человека у гибридов, поэтому в результате остается только одна или даже фрагмент одной из хромосом человека. Когда метод гибридизации соматических клеток был только создан, то тестировалось присутствие в гибридных клетках, в которых осталась одна или несколько хромосом человека, ферментов и других белков человека, которые по своим характеристикам отличались от соответствующих белков мыши, или клетки мыши были дефицитны по каким-то ферментам. Обычно из гибридов соматических клеток создавали панели, в которых присутствовали хромосомы человека в минимальных количествах и в самых разных комбинациях. Поэтому для установления локализации гена соответствующего фермента или другого белка человека не было необходимости применять только те гибриды соматических клеток, которые содержали лишь одну хромосому человека. Вместе с тем сначала можно было картировать только гены человека, проявляющиеся на клеточном уровне, и невозможно было работать с генами, имевшими сложное фенотипическое проявление, при котором первичный дефект оставался неизвестным. Методы молекулярной генетики позволили решить эту проблему, и в настоящее время с помощью ПЦР, блоттинга по Саузерну и иных молекулярно-генетических методов можно тестировать гибридные соматические клетки на наличие в оставшихся хромосомах человека любых генов независимо от того, известен ли продукт этих генов или нет (рис. 9.3).

Недостатком метода картирования генов человека с помощью гибридных соматических клеток было то, что часто локализация генов устанавливалась с точностью до хромосо-

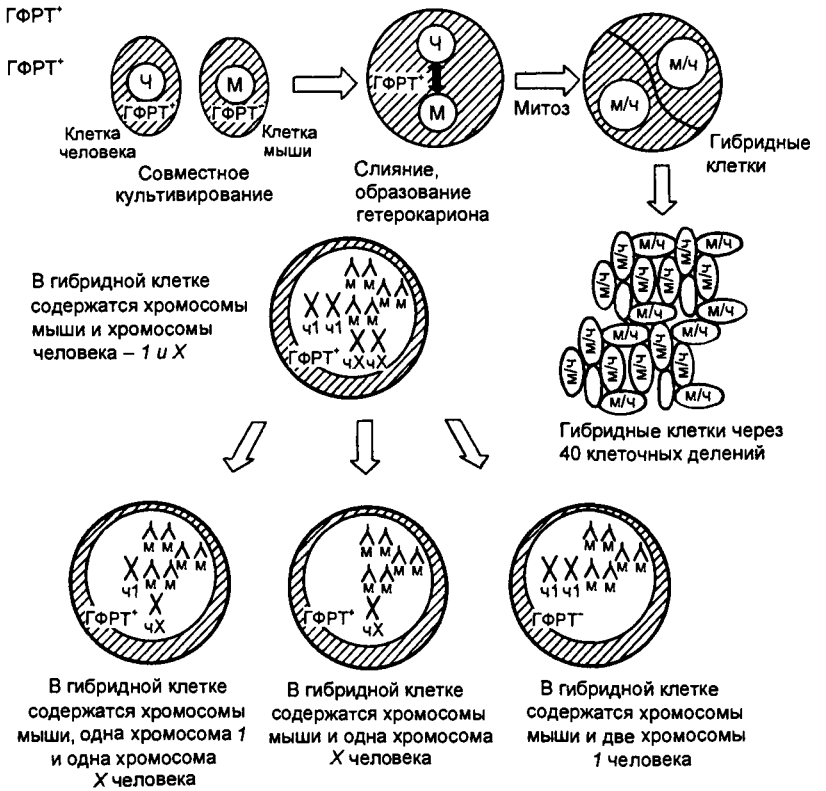


Рис. 9.3. Картирование генов человека с помощью гибридных клеток человек—мышь.

Мышиные клетки (М), дефицитные по ГФТР (гипоксантин-фосфориболилтрансферазе), выращивают в культуре *in vitro* вместе с нормальными клетками человека (Ч). С помощью вируса Сендай обеспечивается слияние мышиных и человеческих клеток. Образовавшиеся гибридные клетки через несколько десятков поколений теряют бóльшую часть хромосом человека. Только в тех гибридных клетках, которые содержат хромосому *X* человека, выявляется активность ГФРТ. Из этого следует, что ген ГФРТ локализован в хромосоме *X* человека.

мы. Разрешающие возможности в картировании генов таким путем были, следовательно, ограничены. Однако если в гибридных клетках осталась только одна хромосома человека, то, облучив такие гибридные клетки рентгеновскими или гамма-лучами, можно добиться фрагментации этой хромосомы и после получения новых гибридных клеток с помощью дополнительного слияния с клетками грызунов (после облучения гибридные клетки без дополнительного слияния с клетками грызунов погибают) уточнить локализацию инте-

ресующего исследователей генов вплоть до небольшого фрагмента определенной хромосомы (картирование с помощью радиационных гибридов). Особенностью радиационных гибридов является то, что образующиеся после облучения фрагменты хромосомы человека не способны проходить митоз и теряются, если они не сливаются с хромосомами мыши. Эти фрагменты человеческих хромосом могут быть столь небольшими по размеру, что уже не обнаруживаются цитологически. Поэтому до проведения опытов по картированию необходимо специальными методами, в частности с использованием ДНК-полиморфных маркеров (обычно применяют Alu-полиморфизм, отсутствующий у мыши), уточнить, какие фрагменты определенной хромосомы человека сохранились в радиационных гибридах. Еще одной особенностью радиационных гибридов является то, что на них можно изучать сцепление между генами во фрагментах хромосом человека и даже оценивать генетическое расстояние между сцепленными локусами, исходя из того, насколько часто они присутствуют во фрагментах вместе или раздельно. При этом предполагают, что чем ближе расположены гены друг к другу на хромосоме, тем реже радиационно индуцированные разрывы в хромосоме будут разделять сцепленные гены.

9.3.4. Идентификация генов человека с помощью позиционного клонирования и другими методами

Установление локализации гена наследственной болезни в настоящее время можно рассматривать как подготовительный этап для его идентификации, т.е. выделения, клонирования, изучения структуры гена и последовательности нуклеотидов, а также обнаружения мутаций в этом гене, которые, собственно, можно расценивать как этиологический фактор для соответствующего менделирующего наследственного заболевания. Классическая молекулярная генетика идентификацию гена обычно начинала с его первичных продуктов — мРНК или белка. Первичные продукты позволяли получить фрагменты гена либо как кДНК, либо как последовательности нуклеотидов, соответствующие последовательности аминокислотных остатков в молекуле белка (такая последовательность может быть короткой, и для ее создания вовсе не надо определять всю последовательность остатков в молекуле соответствующего белка, достаточно определить последовательность 1—2 десятков аминокислот). Эти фрагменты гена превращали в ДНК-зонды, с их помощью идентифицировали мутантный ген в геномных библиотеках или путем гибридизации in situ на препаратах хромосом.

Систематическое изучение генома человека создало предпосылки для реализации иного пути идентификации мутантного гена в тех случаях, когда его первичный продукт неизвестен. Этот путь был назван *позиционным клонированием*, т.е. поиском гена, исходя из его положения в геноме, которое исходно обычно определяется по результатам генетического картирования. Одним из наиболее ярких примеров идентификации гена с помощью позиционного клонирования является ген муковисцидоза[1], хотя он и не является первым идентифицированным таким путем. Ему предшествовало позиционное клонирование гена миодистрофии Дюшенна[2].

Позиционное клонирование обычно начинают с создания ДНК-зонда на основе полиморфного генетического маркера, тесно сцепленного с геном заболевания. Для гена муковисцидоза было найдено два фланкирующих ген маркера — ген онкогена *met* и последовательность *J3.11*. Однако эти маркеры находились на расстоянии 1600 тыс. п.н., поэтому были предприняты попытки найти более тесно сцепленные с геном полиморфные маркеры. Попытки оказались удачными. С помощью ДНК-зонда, созданного на основе сцепленного с геном заболевания маркером, из геномной библиотеки извлекают клоны, частично перекрывающиеся по последовательностям с ДНК-зондом, т.е. последний гибридизируется с этими клонами (в работе по картированию гена муковисцидоза использовали большое количество геномных библиотек, как фаговых, так и плазмидных). Теперь ДНК-зонды создают на основе последовательностей нуклеотидов клонов, с их помощью в геномной библиотеке отыскивают перекрывающиеся клоны с новым ДНК-зондом. Вся эта процедура получила

---

[1]Муковисцидоз, который уже упоминался в предыдущих главах, является аутосомно-рецессивным летальным заболеванием, проявляющимся вскоре после рождения в одной из трех клинических форм: легочной, кишечной или смешанной. Клинику муковисцидоза уже давно стали связывать с поражением экзокриновых желез, в том числе поджелудочной железы, потовых желез, желез, выделяющих слизистый секрет бронхов, и т.д. Поражение легких у больных муковисцидозом связывают с образованием густой, вязкой мокроты, которая является питательной средой для развития на ней микробной флоры и деструкции тканей бронхов и легочного эпителия как следствия микробной инфекции, особенно синегнойной палочки. Кишечные нарушения обусловлены поражением поджелудочной железы, протоки которой также заполняются вязкой слизью, а в самой железе образуются кисты. Ген муковисцидоза был картирован в 1987 г. в области *7q31*.

[2]Миопатия Дюшенна является *X*-сцепленной рецессивной первично-мышечной миопатией, нередко проявляющейся с 1-го года жизни мышечной слабостью, мышечными атрофиями наряду с псевдогипертрофией икроножных мышц, нарушением походки, последующим присоединением скелетных деформаций у обездвиженного больного. Ген миопатии Дюшенна картирован в области *Xp21.2*.

название *прогулки по хромосоме*. Она продолжается до тех пор, пока не будет найдена последовательность ДНК, которая отвечает ряду требований, предъявляемых к искомому гену, о чем будет сказано ниже. Одним из наиболее важных моментов в прогулке по хромосоме является определение правильного направления движения. В работе по клонированию гена муковисцидоза это было сделано с помощью выявления сайтов рестрикции нескольких редко щепящих рестриктаз в клонах геномной ДНК, которые исследуют по мере прогулки по хромосоме и положение которых в изучаемом сегменте хромосомы установлено заранее. В настоящее время для выявления перекрывающихся клонов и направления прогулки чаще всего используют так называемые сайты, маркированные сиквенсом (STS). STS представляют собой отсеквенированные последовательности из нескольких сотен пар нуклеотидов, для которых известны хромосомная локализация и праймеры для ПЦР. Перекрывающиеся клоны легко идентифицируются в ПЦР с одними и теми же праймерами: если в двух клонах из геномной библиотеки одни и те же праймеры обеспечивают ПЦР в этих клонах, значит, они перекрываются. Перекрывающиеся фрагменты ДНК секвенируются, и из них строится *карта контига*, т.е. физическая карта определенной хромосомной области, в которой уже нет перекрывания клонов. На пути к гену муковисцидоза было пройдено 280 тыс. п.н. и велись поиски потенциальных генов. Эти поиски осуществляли путем сравнения последовательностей нуклеотидов исследуемой области с геномной ДНК, полученной от других видов. Предполагали, что структурно сходные последовательности в ДНК других видов будут указывать на то, что они эволюционно консервативны и, следовательно, выполняют важную функцию. Это один из критериев, используемый для поиска генов. Было найдено три консервативные последовательности, из которых от двух как кандидатов в гены муковисцидоза исследователи быстро отказались, а третья консервативная последовательность действительно оказалась началом гена муковисцидоза. В этом удалось убедиться только после того, как было найдено, что третья консервативная последовательность гибридизуется с одной из кДНК, полученной на основе мРНК, выделенных из клеток потовых желез (один из поражаемых органов при муковисцидозе).

Еще одним критерием обнаружения гена во время прогулки по хромосоме является выявление неметилированных, так называемых ЦГ-островков, характерных для 5'-области экспрессирующихся генов. Такие ЦГ-островки были найдены в третьей консервативной последовательности, обнаруженной при поиске гена муковисцидоза, как и открытая рамка считывания (еще один критерий полноценного гена). После того

как ген муковисцидоза был выделен, оказалось, что он достаточно велик, его размер составил 250 тыс. п.н. и содержит 24 экзона. Теперь надо было получить еще одно доказательство того, что найден «правильный» ген. Для этого в нем необходимо было найти мутации, которых нет у здоровых индивидуумов. Это было сделано путем сравнения двух последовательностей нуклеотидов клонов, полученных из библиотеки кДНК потовых желез больных муковисцидозом и перекрывающих почти всю кодирующую область гена муковисцидоза с последовательностью нуклеотидов кДНК нормальных индивидуумов. В результате была обнаружена делеция трех пар нуклеотидов в 508-м положении молекулы предсказанного белка. Различными способами подтвердили, что эта мутация не встречается у здоровых людей, зато у больных муковисцидозом она была найдена в 70 % мутантных хромосом. Мутацию назвали *ΔF508*. В настоящее время уже хорошо известно, что это действительно самая частая из более чем тысячи мутаций, обнаруженных в гене муковисцидоза. Белок, кодируемый геном муковисцидоза (ген был назван муковисцидозным трансмембранным регулятором, сокращенно *CFTR*). Он состоит из 1480 аминокислотных остатков, которые образуют трансмембранные домены и АТФ-связывающие складки. Основная функция CFTR-белка — служить Cl^-каналом, но возможно, что у него есть еще и другие регуляторные функции. Анализ структуры гена *CFTR* и самой частой мутации — *ΔF508* позволил вскоре после идентификации гена разработать методы прямой ДНК-диагностики этой мутации в гетеро- и гомозиготном состоянии, а также косвенной, по сцепленным с геном *CFTR* полиморфным генетическим маркерам любых других мутаций, являющихся причиной муковисцидоза.

Таким образом, на примере идентификации гена муковисцидоза удается показать все основные подходы, которые используют при идентификации гена наследственного заболевания, получившие название *позиционного клонирования*. По мере выполнения программы «Геном человека» необходимость использования такого подхода для идентификации мутантного гена становится все меньше: после того как ген картирован, часто исследователям остается выбрать, какой из генов, уже картированных в этой области, можно рассматривать в качестве гена-кандидата и подтвердить предположение обнаружением мутаций в этом гене, которые, с одной стороны, не встречаются у здоровых людей, а с другой — могут быть функционально значимыми (этот подход называют *картированием по положению*).

В настоящее время картировано более 1,5 тыс. генов наследственных заболеваний (всего к концу февраля 2002 г. картировано почти 7800 генов человека). Более полные све-

дения можно получить из Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).

Картирование генов наследственных болезней, которое до недавнего времени было последним шагом в генетическом анализе, теперь стало отправной точкой на пути к идентификации гена. Далеко не всегда этот путь оказывается простым. Ген муковисцидоза, например, был идентифицирован только через 4 года после картирования, и таких примеров можно привести много. Однако в этом случае цель оправдывает время. Установление структуры гена позволяет предположить с большей или меньшей точностью, какой белок он кодирует, а следовательно, какова его физиологическая роль.

9.4. КАРТЫ ГЕНОВ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Далее в табличной форме мы приведем карты генов наследственных болезней, распределенных в соответствии с их локализацией по хромосомам, а также внутри хромосом, начиная с теломерного конца короткого плеча каждой хромосомы и кончая теломерным концом длинного плеча каждой хромосомы (табл. 9.1). Эти карты являются в определенной мере компиляцией из карты генов наследственных болезней (morbidmap) и карты всех локализованных генов человека (genemap), размещенных в виде FTP-файлов на сайте http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/, который уже цитировался ранее (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. World Wide Web URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/morbid map/).

Сходные данные по картированным генам наследственных болезней можно найти также на сайте http://www.gdb.org/hugo/, т.е. Human Genome Organization. Мы, конечно, понимаем, что к тому времени, когда эта книга выйдет в свет, число картированных генов наследственных болезней существенно увеличится, уточнится локализация многих генов из тех, которые представлены в таблице. Однако уже имеющиеся данные позволяют получить представление о том, насколько продвинулся процесс в картировании генов наследственных болезней за последние два десятилетия.

Ряд обозначений в табл. 9.1 требует дополнительных пояснений. Цифры в скобках после названия заболевания обозначают: (1) — картирован нормальный ген, (2) — картирован ген заболевания, (3) — картирован и нормальный ген и ген заболевания, в гене найдены мутации, (?) — данные по картированию следует считать предварительными.

Таблица 9.1. **Картированные гены наследственных болезней человека**

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
	Хромосома *1*		
1pter3-p36.13	Недостаточность енолазы (1)	*ENO1, PPH*	172430
1pter3-p36.13	Катаракта врожденная, тип Волкманн (2)	*CCV*	115665
1pter3-p36.1	Катаракта задняя, полярная (2)	*CPP*	116600
1pter3-p33	Недостаточность 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-лиазы (3)	*HMGCL*	246450
1p36-p35	Мышечная дистрофия врожденная с ранней ригидностью позвоночника (2)	*MDRSI*	602771
1p36-p35	Нейропатия Шарко—Мари—Туса-2А (2)	*CMT2A*	118210
1p36-p35	Недостаточность галактозоизомеразы (3)	*GALE*	230350
1p36-p34.1	Дистрофия роговицы кристаллическая Шнайдера (2)	*SCCD*	121800
1p36.3-p36.2	Синдром Элерса—Данлоса, тип VI, 225400 (3)	*PLOD*	153454
1p36.3-p34.1	C1q недостаточность, тип А (3)	*C1QA*	120550
1p36.3-p34.1	C1q недостаточность, тип В (3)	*C1QB*	120570
1p36.3-p34.1	C1q недостаточность, тип С (3)	*C1QG*	120575
1p36.3	Гомоцистинурия, обусловленная недостаточностью MTHFR (3)	*MTHFR*	236250
1p36.2-p36.1	Глаукома, первичная, детская, В (2)	*GLC3B*	600975
1p36.2-p34	Эллиптоцитоз-1 (3)	*EPB41, EL1*	130500
1p36.2-p34	Эритрокератодермия варьирующая (2)	*EKV*	133200
1p36.1-p35	Миопатия, обусловленная недостаточностью сукцинатдегидрогеназы (1) (?)	SDHB, SDH1	185470
1p36.1-p34	Гипофосфатазия взрослых, 146300 (1) (?)	*ALPL, HOPS*	171760
1p36.1-p34	Гипофосфатазия детская, 241500 (3)	*ALPL, HOPS*	171760
1p36.1-p34	Синдром Шварца—Джампела (2)	*SJS, SJA*	255800

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
1p36	Синдром Барттера, тип 3 (3)	*CLCNKB*	602023
1p35-p34.3	Нейтропения Костманна, 202700 (3)	*CSF3R, GCFR*	138971
1p35-p31.3	Нарушение транспорта глюкозы через гематоэнцефалический барьер (3)	*SLC2A1, GLUT1*	138140
1p34.1-p32	Птоз, наследственный, 1 (2)	PTOSI	178300
1p34	Фукозидоз (3)	*FUCA1*	230000
1p34	Паранеопластическая сенсорная нейропатия (1)	*ELAVL4, HUD, PNEM*	168360
1p34	Porphyria cutanea tarda (3)	*UROD*	176100
1p34	Porphyria, гепатоэритропоэтическая (3)	*UROD*	176100
1p33-p32.2	Множественная эпифизарная дисплазия, тип 2, 600204 (3)	*COL9A2, EDM2*	120260
1p32	C8 недостаточность, тип I (2)	*C8A*	120950
1p32	C8 недостаточность, тип II (3)	*C8B*	120960
1p32	CPT недостаточность печеночная, тип II, 600649 (3)	*CPT2*	600650
1p32	Цероидный липофусциноз, нейрональный, юношеский тип с гранулярными осмофильными отложениями (3)	*PPT, CLN1*	600722
1p32	Цероидный липофусциноз, нейрональный-1, детский, 256730 (3)	*PPT, CLN1*	600722
1p32	Тугоухость аутосомно-доминантная 2 (2)	*DFNA2*	600101
1p32	Миопатия, обусловленная недостаточностью CPT II, 255110 (3)	*CPT2*	600650
1p31-p21	Атриовентрикулярного канала дефект-1 (2)	*AVSD, AVCD*	600309
1p31	Недостаточность ацил-CoA-дегидрогеназы для средних цепей (3)	*ACADM, MCAD*	201450
1p31	Синдром Барттера, детский с нейросенсорной тугоухостью (2)	*BSND*	602522
1p31	Врожденный амавроз Лебера-2, 204100 (3)	*RPE65*	180069
1p31	Болезнь, при которой моча имеет запах кленового сиропа, тип II (3)	*DBT, BCATE2*	248610

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
1p31	Дистрофия сетчатки аутосомно-рецессивная с началом в детстве (3)	*RPE65*	180069
1p31	Пигментный ретинит-20 (3)	RPE65	180069
1p22-p21	Синдром Цельвегера-2 (3)	PXMP1, PMP70	170995
1p22	Тиминурацилурия (1)	DPYD, DPD	274270
1p21-p13	Дистрофия колбочек и палочек 3 (3)	*STGD1, ABCR, FFM*	601691
1p21-p13	Fundus flavimaculatus и макулярная дистрофия, 248200 (3)	*STGD1, ABCR, FFM*	601691
1p21-p13	Недостаточность миоаденилатдезаминазы (3)	*AMPD1*	102770
1p21-p13	Пигментный ретинит-19 (2)	*RP19*	601718
1p21-p13	Пигментный ретинит-19, 601718 (3)	*STGD1, ABCR, FFM*	601691
1p21-p13	Болезнь Штаргарта — 1, 248200 (3)	*STGD1, ABCR, FFM*	601691
1p21	Болезнь накопления гликогена IIIa(1)	*AGL, GDE*	232400
1p21	Болезнь накопления гликогена IIIb (3)	*AGL, GDE*	232400
1p21	Синдром Маршалла, 154780 (3)	*COL11A1*	120280
1p21	Остеопетроз, аутосомно-доминантный тип II (2)	*OPA2*	166600
1p21	Синдром Стиклера, тип III (3)	*COL11A1*	120280
1p13-q23	Пигментный ретинит-18 (2)	*RP18*	601414
1p13-p12	Недостаточность HMG-CoA-синтазы-2 (1)	*HMGCS2*	600234
1p13.1	Недостаточность 3-бетагидроксистероиддегидрогензы, тип II (3)	*HSD3B2*	201810
1p13	Гипотиреоз, без зоба (3)	*TSHB*	188540
1p11-q24	Липодистрофия семейная, частичная (2)	*LFP, FPL*	602094
1p11-q11	Кардиомиопатия, дилатационная, 1A (2)	*CMD1A, CDCD1*	115200
1p	Хореоатетоз/спастичность/атаксия, эпизодические (2)	*CSE, DYT9*	601042
1q11-q21	Мышечная дистрофия поясно-конечностная, тип 1B (2)	*LGMD1B*	159001

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
1q12-q21	Катаракта зонулярная, пылевидная-1, 116200 (3)	*GJA8, CX50, CAE1*	600897
1q21	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью пируваткиназы (3)	*PKLR, PK1*	266200
1q21	Эллиптоцитоз-2 (3)	*SPTA1*	182860
1q21	Эритрокератодермия прогрессирующая, симметричная, 602036 (3)	*LOR*	152445
1q21	Болезнь Гоше (3)	*GBA*	230800
1q21	Болезнь Гоше с кардиоваскулярной кальцификацией (3)	*GBA*	230800
1q21	Вульгарный ихтиоз, 146700(1)(?)	*FLG*	135940
1q21	Медуллярный кистоз почек, аутосомно-доминантный (2)	*MCKD*	174000
1q21	Пикнодизостоз, 265800 (3)	*CTSK*	601105
1q21	Пиропойкилокистоз (3)	*SPTA1*	182860
1q21	Сфероцитоз, рецессивный (3)	*SPTA1*	182860
1q21	Синдром Вохвинкеля, 124500 (3)	*LOR*	152445
1q21.1-q21.3	Синдром голых лимфоцитов, группа комплементации С (1)	*RFX5*	601863
1q21-q22	Нечувствительность к боли врожденная и ангидроз, 256800 (3)	*NTRK1, TRKA*	191315
1q21-q23	Недостаточность аполипопротеина А-II (3)	*APOA2*	107670
1q21-q23	Тугоухость аутосомно-доминантная 7 (2)	*DFNA7*	601412
1q21-q23	Гиперлипидемия, семейная комбинированная, 1 (2)	*HYPLIP1*	602491
1q21-q31	Глаукома 1А, первичная, открытоугольная, юношеская, 137750 (3)	*MYOC, TIGR, GLC1A, JOAG, GPOA*	601652
1q21-q31	Синдром гиперпаратиреоза — опухоли челюсти (2)	*HRPT2*	145001
1q22	Нейропатия Шарко—Мари—Туса-1В, 118200 (3)	*MPZ, CMT1B*	159440
1q22	Болезнь Дежерина—Сотта, ассоциированная с миелином Р(0), 145900 (3)	*MPZ, CMT1B*	159440

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
1q22	Врожденная гипомиелинизация (3)	*MPZ, CMT1B*	159440
1q22	Порфирия изменчивая,176200(3)	*PPOX*	600923
1q22-q23	Недостаточность зета-цепи CD3 (1)	*CD3Z, TCRZ*	186780
1q22-q23	Немалиновая миопатия-1, 161800(3)	*TPM3, NEM1*	191030
1q23	Геморрагический диатез, обусловленный недостаточностью фактора V (1)	*F5*	227400
1q23	Нейтропения, аллоиммунная, неонатальная (3)	*FCGR3A, CD 16, IGFR3*	146740
1q23.2-q23.3	Мегалобластная анемия, тиаминчувствительная (2)	*TRMA*	249270
1q23-q25	Недостаточность антитромбина III (3)	*AT3*	107300
1q24-q25	Рак простаты наследственный, 1, 176807 (2)	*PRCA1, HPC1*	601518
1q25	Хроническая гранулематозная болезнь, обусловленная недостаточностью NCF-2 (1)	*NCF2*	233710
1q25-q31	Буллезный эпидермолиз, тип Герлица, 226700 (3)	*LAMC2, LAMNB2, LAMB2T*	150292
1q25-q31	Синдром Якобса (2)	*JCAP*	208250
1q25-q31	Нефротический синдром, идиопатический, стероид-резистентный(2)	*SRN1*	600995
1q31	Булезный эпидермолиз (2)	*EBR2A*	226450
1q31-q32.1	Недостаточность фактора XIIIB (3)	*F13B*	134580
1q31-q32.1	Пигментный ретинит-12, аутосомно-рецессивный (2)	*RP12*	600105
1q31-q42	Болезнь Альцгеймера-4 (3)	*PSEN2, AD4, STM2*	600759
1q31-q42	Псевдогипоальдостеронизм, тип II (2)	*PHA2A, PHA2*	145260
1q32	Недостаточность CR1 (1)	*CR1, C3BR*	120620
1q32	Кардиомиопатия, семейная, гипертрофическая, 2, 115195(3)	*TNNT2, CMH2*	191045
1q32	Кардиомиопатия, семейная, дилатационная-2 (2)	*CMPD2*	601494

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
1q32	Буллезный эпидермолиз, тип Герлитца, 226700 (3)	*LAMB3*	150310
1q32	Буллезный эпидермолиз, генерализованный, атопический, доброкачественный, 226650 (3)	*LAMB3*	150310
1q32	Недостаточность фактора H (1)	*HF1, CFH, HUS*	134370
1q32	Гемолитическо-уремический синдром, 235400 (3)	*HF1, CFH, HUS*	134370
1q32	Гипокалиемический периодический паралич, 170400 (3)	*CACNA1S, CACNL1A3, CCHL1A3*	114208
1q32	Мембранопролиферативный гломерулонефрит (1)	HF1, CFH, HUS	134370
1q32	Синдром ван дер Вуда (2)	*VWS, LPS, PIT*	119300
1q32-q44	Синдром эктодермальной дисплазии/ранимой кожи (3)	*PKP1*	601975
1q41	Мышечная болезнь-1 (2)	*RMD1*	600332
1q41	Синдром Ашера, тип 2 (3)	*USH2A*	276901
1q42	Анемия Фанкони (1) (?)	*ADPRT, PPOL*	173870
1q42	Пигментная ксеродерма (1) (?)	*ADPRT, PPOL*	173870
1q42.1	Недостаточность фумаразы (3)	*FH*	136850
1q42.1-q42.2	Синдром Чедиак—Хигаши (3)	*CHS1, LYST*	214500
1q42.2-q43	Наследственный рак предстательной железы, 2, 176807 (2)	*PRCA2, HPC2*	602759
1q42-q43	Дисплазия правого желудочка аритмогенная-2 (2)	*AVRD2*	600996
1q43	Недостаточность метилкобаламина, тип cblG (3)	*MTR*	156570
	Хромосома 2		
2p25-p22	Тремор семейный эссенциальный, 2 (2)	*ETM2*	602134
2p25	Врожденный зоб (3)	*TPO, TPX*	274500
2p25	Врожденный гипотиреоз (3)	*TPO, TPX*	274500
2p25	Недостаточность тироидной йодинпероксидазы (1)	*TPO, TPX*	274500
2p24-p21	Спастическая параплегия-4 (3)	*SPG4*	182601

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
2p24	Абеталипопротеинемия (3)	*APOB*	107730
2p24	Дефект лиганда аполипопротеина B-100 (3)	*APOB*	107730
2p24	Гипербеталипопротеинемия (3)	*APOB*	107730
2p24	Гипобеталипопротеинемия (3)	*APOB*	107730
2p23-p22	Тугоухость аутосомно-рецессивная 9 (2)	*DFNB9*	601071
2p23-p22	Ксантинурия, тип I (3)	*XDH*	278300
2p23.3-p23.2	[Фруктозурия] (1)	*KHK*	229800
2p23.3	Недостаточность АКТГ (1)	*POMC*	176830
2p23.3	Ожирение, недостаточность надпочечников, рыжие волосы (3)	*POMC*	176830
2p23	Недостаточность LCHAD (3)	*HADHA, MTPA*	600890
2p23	Недостаточность митохондриального трифункционального белка (1)	*HADHA, MTPA*	600890
2p23	Псевдовагинальная перинеоскротальная гипоспадия (3)	*SRD5A2*	264600
2p23	Недостаточность трифункционального белка, тип II (3)	*HADHB*	143450
2p22-p21	Глаукома 3A, первичная, детская, 231300 (3)	*CYP1B1, GLC3A*	601771
2p22-p21	Синдром Муира—Торре, 158320 (3)	*MSH2, COCA1, FCC1*	120435
2p21-p16	Радиальные друзы, аутосомно-доминантные (2)	*DRAD, MLVT, DHD*	126600
2p21-p16	Дисгенез яичников гипергонадотропный с нормальным кариотипом, 233300 (3)	*FSHR, ODG1*	136435
2p21	Фиброматоз десен (2)	*GF1, HGF*	135300
2p21	Голопрозэнцефалия-2 (2)	*HPE2*	157170
2p21	Гипоплазия клеток Лейдига (3)	*LHCGR*	152790
2p21	Преждевременное половое созревание у мужчин, 176410 (3)	*LHCGR*	152790
2p16.3	Цистинурия, 220100 (3)	*SLC3A1, ATR1, D2H, NBAT*	104614
2p16	Комплекс миксома—эндокриновые железы Карнея (2)	*CNC*	160980

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
2p16	Ретинальная дистрофия типа медовых сот Дойна (2)	*DHRD*	126600
2p14-p13	Синдром Альстрема (2)	*ALSS*	203800
2p13.3-p13.1	Миопатия Миоши, 254130 (2)	*LGMD2B*	253601
2p13.3-p13.1	Мышечная дистрофия, поясно-конечностная, тип 2B (2)	*LGMD2B*	253601
2p13	Болезнь Паркинсона, тип 3 (2)	*PARK3*	602404
2p12-p11.2	Врожденный альвеолярный протеиноз легких, 265120 (3)	*SFTP3*	178640
2p12	[Недостаточность легких цепей каппа] (3)	*IGKC*	147200
2pll.2-ql2	Ахроматопсия (2)	*RMCH*	216900
2cen-ql3	Глаукома 1B, первичная, открытоугольная, с началом у взрослых (2)	*GLC1B*	137760
2qll	Тибиальная мышечная дистрофия (2)	*TMD*	600334
2qll-ql3	Эктодермальная дисплазия-3, ангидротическая (2)	*ED3, EDA3*	129490
2ql2	Селективный дефект Т-клеток (3)	*SRK, ZAP70, STD*	176947
2ql2-ql4	Гипотиреоз врожденный, обусловленный дисгенезом или гипоплазией щитовидной железы (3)	*PAX8*	167415
2ql3	Ювенильный нефронофтизис (3)	*NPHP1, NPH1*	256100
2q13-q14	Purpura fulminans, неонатальная (1)	*PROC*	176860
2q13-q14	Тромбофилия, обусловленная недостаточностью белка С (3)	*PROC*	176860
2q21	Недостаточность лактазы у взрослых, 223100 (1) (?)	*LCT, LAC*	223000
2q21	Врожденная недостаточность лактазы (1) (?)	*LCT, LAC*	223000
2q21	Трихотиодистрофия (3)	*ERCC3, XPB*	133510
2q21	Пигментная ксеродерма, группа B (3)	*ERCC3, XPB*	133510
2q21.2-q22	Немалиновая миопатия-2 (2)	*NEM2*	256030
2q24	Прогрессирующий внутрипеченочный холестаз-2 (2)	*PFIC2*	601847

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
2q24-q32	Мезомелическая дисплазия, тип Кантапутра (2)	*MDK*	156232
2q24-q32	Врожденный миастенический синдром, 601462 (3)	*CHRNA1*	100690
2q31	Аневризма семейная, 100070 (3)	*COL3A1*	120180
2q31	Синдром Элерса—Данлоса, тип I, 130000 (3)	*COL5A2*	120190
2q31	Синдром Элерса—Данлоса, тип III (3)	*COL3A1*	120180
2q31	Синдром Элерса—Данлоса, тип IV, 130050 (3)	*COL3A1*	120180
2q31	Фибромышечная дисплазия артерий, 135580 (3)	*COL3A1*	120180
2q31	Пиридоксиновая зависимость с судорогами (1) (?)	*GAD1*	266100
2q31-q32	Легочная гипертензия, семейная первичная (2)	*PPH1*	178600
2q31-q32	Синполидактилия, тип II, 186000 (3)	*HOXD13, HOX4I, SPD*	142989
2q31-q33	Колоректальный рак наследственный неполипозный, тип 3 (3)	*PMS1, PMSL1*	600258
2q32	Синдром морщинистой кожи (2)	*WSS*	278250
2q32.1-q32.3	Дисплазия правого желудочка, аритмогенная-4 (2)	*ARVD4*	602087
2q33-q34	Молочнокислый ацидоз, обусловленный дефектом железосерного пучка комплекса 1(1)	*NDUFS1*	157655
2q33-q34	Myasthenia gravis, неонатальная, транзиторная (2)	*CHRNG, ACHRG*	100730
2q33-q35	Боковой амиотрофический склероз, юношеский (2)	*ALS2*	205100
2q33-q35	Катаракта Коппок-подобная (3)	*CRYGA, CRYG1*	123660
2q33-q35	Хореоатетоз, семейный, пароксизмальный (2)	*PNKD, FPD1, PDC, DYT8*	118800
2q33-q35	Ихтиоз ламеллярный, тип 2 (2)	*ICR2B, LI2*	601277
2q33-qter	Церебросухожильный ксантоматоз (3)	*CYP27, CTX*	213700
2q34	Синдром Элерса—Данлоса, тип X (1) (?)	*FN1*	135600

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
2q34-q35	Недостаточность ацил-CoA-дегидрогеназы длинных цепей (3)	*ACADL, LCAD*	201460
2q34-q36	Синдром Бьерштада (2)	*BJS, PTD*	262000
2q35	Недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы I (3)	*CPS1*	237300
2q35	Синдром черепа—лица—тугоухости—руки, 122880 (3)	*PAX3, WS1, HUP2, CDHS*	193500
2q35	Миопатия десминопатическая (1) (?)	*DES*	125660
2q35	Синдром Ваарденбурга, тип I (3)	*PAX3, WS1, HUP2, CDHS*	193500
2q35	Синдром Ваарденбурга, тип III, 148820 (3)	*PAX3, WS1, HUP2, CDHS*	193500
2q36-q37	Синдром Альпорта, аутосомно-рецессивный, 203780 (3)	*COL4A3*	120070
2q36-q37	Синдром Альпорта, аутосомно-рецессивный, 203780 (3)	*COL4A4*	120131
2q36-q37	Гематурия семейная, доброкачественная (3)	*COL4A4*	120131
2q36-q37	Гипероксалурия первичная, тип 1 (3)	*AGXT, SPAT*	259900
2q36-q37	[?Гиперглюкагонемия] (1)	*GCG*	138030
2q37	Миопатия Бетлема, 158810(3)	*COL6A3*	120250
2q37	Брахидактилия, тип E (2) (?)	*BDE*	113300
2q37	Синдром брахидактилии—умственной отсталости (2)	*BDMR*	600430
2q37.1	Болезнь Огучи-1, 258100 (3)	*SAG*	181031
	Хромосома *3*		
3p26-p25	Синдром Гиппеля—Линдау (3)	*VHL*	193300
3p26-p22	Анемия Фанкони, тип D (2)	*FACD, FAD*	227646
3p25-p24.2	Синдром Марфана, тип II (2)	*MFS2*	154705
3p25-p22	Кардиомиопатия дилатационная, тип IE (2)	*CMD1E, CDCD2, CMPD2*	601154
3p25	Недостаточность биотинидазы (3)	*BTD*	253260
3p25	Мышечная дистрофия поясно-конечностная, тип 1C (3)	*CAV3, LGMD1C*	601253

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
3p25	Пигментная ксеродерма, группа C (3)	*XPC, XPCC*	278720
3p24-p21	Синдром удлиненного QT-3 (3)	*SCN5A, LQT3*	600163
3p24.3	Резистентность к гормону щитовидной железы, 274300, 188570 (3)	*THRB, ERBA2, THR1*	190160
3p23-p22	Синдром псевдо-Цельвегера (1)	*ACAA*	261510
3p22-p21.1	Метафизарная хондродисплазия, тип Мурка Янсена, 156400 (3)	*PTHR*	168468
3p21-p14	Тугоухость аутосомно-рецессивная 6 (2)	*DFNB6*	600971
3p21.33	GM1-ганглиозидоз (3)	*GLB1*	230500
3p21.33	Мукополисахаридоз IVB (3)	*GLB1*	230500
3p21.3	Колоректальный рак наследственный, неполипозный, тип 2 (3)	*MLH1, COCA2*	120436
3p21.3	Буллезный эпидермолиз дистрофический, доминантный, 131750 (3)	*COL7A1*	120120
3p21.3	Буллезный эпидермолиз дистрофический, рецессивный, 226600 (3)	*COL7A1*	120120
3p21.3	Буллезный эпидермолиз, претибиальный, 131850 (3)	*COL7A1*	120120
3p21.3	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью глутатионпероксидазы (1)	*GPX1*	138320
3p21.3	Синдром семейного рака Муир—Торре, 158320 (3)	*MLH1, COCA2*	120436
3p21.3	Синдром Турко с глиобластомой, 276300 (3)	*MLH1, COCA2*	120436
3p21.31	Недостаточность карнитин-ацилкарнитинтранслоказы (3)	*CACT, CAC*	212138
3p21.2-p21.1	Гиперглицинемия, некетотический тип II (1)	*AMT*	238310
3p21.2-p14.1	Прогрессирующая наружная офтальмоплегия, тип 2 (2)	*PEO2*	601226
3p21.1-p14.1	Синдром Ларсена, аутосомно-доминантный (2)	*LRS1, LAR1*	150250
3p21.1-p12	Спиноцеребеллярная атаксия-7 (3)	*SCA7, OPCA3*	164500

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
3p21	Ночная слепота, врожденная, стационарная (3)	*GNAT1*	139330
3p14.1-p12.3	Синдром Тейца, 103500 (3)	*MITF, WS2A*	156845
3p14.1-p12.3	Синдром Ваарденбурга, тип IIA, 193510 (3)	*MITF, WS2A*	156845
3p14.1-p12.3	Синдром Ваарденбурга/глазной альбинизм, дигенный, 103470 (3)	*MITF, WS2A*	156845
3p13-p12	Синдром Барде—Бидля 3 (2)	*BBS3*	600151
3p12	Болезнь накопления гликогена IV (3)	*GBE1*	232500
3p11.1-q11.2	Деменция семейная, неспецифическая (2)	*DMT1*	600795
3p11.1-q11.2	Недостаточность белка S (3)	*PROS1*	176880
3p11	Комбинированная недостаточность гормонов питуитарной железы (3)	*POU1F1, PIT1*	173110
3p	Недостаточность тиреотропин-рилизинг гормона (1)	*TRH*	275120
3q	Миотоническая дистрофия 2 (2)	*DM2*	602668
3q12	Копропорфирия (3)	*CPO*	121300
3q12	Хардеропорфиринурия (3)	*CPO*	121300
3q13	Гипопаратиреоз семейный (2)	*FIH*	146200
3q13	Оротовая ацидурия (3)	*UMPS, OPRT*	258900
3q13	Тремор семейный эссенциальный, 1 (2)	*ETM1, FET1*	190300
3q13-q22	Нейропатия Шарко—Мари—Туса, 2B (2)	*CMT2B*	600882
3q21	Атрансферринемия (1)	*TF*	190000
3q21-q22	Синдром Мебиуса-2 (2)	*MBS2*	601471
3q21-q22	Пропионовая ацидемия, тип II или pccB тип (3)	*PCCB*	232050
3q21-q23	Алкаптонурия (3)	*HGD, AKU*	203500
3q21-q23	Нейтрофилы, дефицитные по лактоферину, 245480 (1) (?)	*LTF*	150210
3q21-q24	Глаукома 1C, первичная, открытоугольная(2)	*GLC1C*	601682
3q21-q24	Болезнь Хейли—Хейли (2)	*BCPM, HHD*	169600

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
3q21-q24	Гемосидероз системный, обусловленный ацерулоплазминемией (3)	*CP*	117700
3q21-q24	Гипокальциемия, аутосомно-доминантная, 601198 (3)	*CASR, HHC1, PCAR1*	601199
3q21-q24	Гипокальцурическая гиперкальциемия, тип I, 145980 (3)	*CASR, HHC1, PCAR1*	601199
3q21-q24	Неонатальный гиперпаратиреоз, 239200 (3)	*CASR, HHC1, PCAR1*	601199
3q21-q24	Ночная слепота, врожденная стационарная, связанная с родопсином (3)	*RHO, RP4*	180380
3q21-q24	Пигментный ретинит аутосомно-рецессивный (3)	*RHO, RP4*	180380
3q21-q24	Пигментный ретинит-4, аутосомно-доминантный (3)	*RHO, RP4*	180380
3q21-q24	[Гипоцерулоплазминемия наследственная] (1)	*CP*	117700
3q21-q25	Синдром Ашера, тип 3 (2)	*USH3*	276902
3q22-q23	Блефарофимоз, epicanthus inversus, и птоз, тип 1 (2)	*BPES, BPES1*	110100
3q25-q26	Непереносимость сахарозы (3)	*SI*	222900
3q26	Синдром 3q21q26 (1)	*EVI1*	165215
3q26	Синдром миелодисплазии-1 (3)	*MDS1*	600049
3q26.1-q26.2	Апноэ после анестезии (3)	*BCHE, CHE1*	177400
3q26.1-q26.3	Синдром Фанкони—Биккеля, 227810 (3)	*SLC2A2, GLUT2*	138160
3q26.3	Синдром Корнелиа де Ланге (2) (?)	*CDL*	122470
3q26.3-q27	Тромбоцитемия, эссенциальная, 187950 (3)	*THPO, MGDF, MPLLG, TPO*	600044
3q27	Недостаточность пероксисомного бифункционального фермента (1)	*EHHADH, PBFE*	261515
3q27	Тромбофилия, обусловленная повышенным уровнем HRG (1) (?)	*HRG*	142640

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
3q28-q29	Атрофия зрительного нерва 1 (2)	*OPA1*	165500
	Хромосома *4*		
4p16.3	Ахондроплазия, 100800 (3)	*FGFR3, ACH*	134934
4p16.3	Краниосиностоз, несиндромальный (3)	*FGFR3, ACH*	134934
4p16.3	Синдром Крузона и acanthosis nigricans (3)	*FGFR3, ACH*	134934
4p16.3	Тугоухость аутосомно-доминантная 6 (2)	*DFNA6*	600965
4p16.3	Болезнь Гентингтона (3)	*HD, IT15*	143100
4p16.3	Гипохондроплазия, 146000 (3)	*FGFR3, ACH*	134934
4p16.3	Мукополисахаридоз Ih (3)	*IDUA, IDA*	252800
4p16.3	Мукополисахаридоз Ih/s (3)	*IDUA, IDA*	252800
4p16.3	Мукополисахаридоз Is (3)	*IDUA, IDA*	252800
4p16.3	Ночная слепота, врожденная стационарная, тип III, 163500 (3)	*PDE6B, PDEB, CSNB3*	180072
4p16.3	Пигментный ретинит, аутосомно-рецессивный (3)	*PDE6B, PDEB, CSNB3*	180072
4p16.3	Танатафорная дисплазия, типы I и II, 187600 (3)	*FGFR3, ACH*	134934
4p16.3	Синдром Вольфа—Хиршхорна (2)	*WHCR*	194190
4p16.1	Избирательная агенезия зубов, 106600 (3)	*MSX1, HOX7*	142983
4p16.1	Синдром Вольфрама (2)	*WFRS*	222300
4p16	Краниосиностоз, тип Аделаида (2)	*CRSA, CRS3*	600593
4p16	Синдром Эллиса—ван Кревельда (2)	*EVC*	225500
4p16	Эллиса—ван Кревельда-подобный синдром(2)	*EVCL*	602363
4p15.31	Фенилкетонурия, обусловленная недостаточностью дигидроптеридинредуктазы (3)	*QDPR, DHPR*	261630
4p13-q12	Тотальная аномалия легочного венозного оттока (2)	*TAPVR1*	106700
4p12-cen	Пигментный ретинит, аутосомно-рецессивный (3)	*CNCG1*	123825

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
4q	Дисплазия дентина, тип II (2)	*DTDP2*	125420
4q11-q13	Анальбуминемия (3)	*ALB*	103600
4q11-q13	[Дисальбуминемическая гипертироксинемия] (3)	*ALB*	103600
4q11-q13	[Дисальбунемическая гиперцинкемия], 194470 (3)	*ALB*	103600
4q11-q13	[Наследственная персистенция альфа-фетопротеина] (3)	*AFP, HPAFP*	104150
4q11-q21	Несовершенный амелогенез-2, тип локальный гипопластический (2)	*AIH2*	104500
4q12	Мышечная дистрофия поясно-конечностная, тип 2E (3)	*SGCB, LGMD2E*	600900
4q12	Пегость (3)	*KIT, PBT*	164920
4q13-q21	Несовершенный дентиногенез-1 (2)	*DGI1*	125490
4q21.2	Гипогонадотропный гипогонадизм (3)	*GNRHR*	138850
4q21.3-q22	Болезнь Паркинсона, тип 1, 601508 (3)	*SNCA, NACP, PARK1*	163890
4q21-q23	Муколипидоз II (1)	*GNPTA*	252500
4q21-q23	Муколипидоз III (1)	*GNPTA*	252500
4q21-q23	Поликистоз почек, взрослый тип II (3)	*PKD2, PKD4*	173910
4q22-q24	Абеталипопротеинемия, 200100(3)	*MTP*	157147
4q22-q25	Бета-маннозидоз (3)	*MANBA, MANB1*	248510
4q25	Недостаточность инактиватора C3b (3)	*IF*	217030
4q25	Синдром иридогониодисгенеза (2)	*IHGA, IGDS*	137600
4q25-q26	Синдром Ригера, тип 1, 180500 (3)	*PITX2, IHG2, RIEG1, RGS*	601542
4q25-q27	Синдром удлиненного QT-4 с синусовой брадикардией (2)	*LQT4*	600919
4q26-q27	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, обусловленный недостаточностью IL2 (1)	*IL2*	147680

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
4q28	Амилоидоз наследственный, почечный, 105200 (3)	*FGA*	134820
4q28	Кровоточивость (3)	*FGA*	134820
4q28	Дисфибриногенемия, тип альфа, вызывающий повторные тромбозы (3)	*FGA*	134820
4q28	Дисфибриногенемия, тип бета (3)	*FGB*	134830
4q28	Дисфибриногенемия, тип гамма (3)	*FGG*	134850
4q28	Гипофибриногенемия, тип гамма (3)	*FGG*	134850
4q28-q31	Мезенхимный дисгенез переднего отрезка глаза (2)	*ASMD*	107250
4q28-q31	Склеротилоз (2) (?)	*TYS*	181600
4q31.1	Псевдогипоальдостеронизм, тип I, аутосомно-доминантный, 177735 (3)	*MLR, MCR*	600983
4q32-q33	Аспартилглюкозаминурия (3)	*AGA*	208400
4q32-qter	Глутаровая ацидурия, тип IIC (3)	*ETFDH*	231675
4q35	Плечелопаточнолицевая мышечная дистрофия-1 A (2)	*FSHMD1A, FSHD1A*	158900
4q35	Недостаточность фактора XI (3)	*F11*	264900
4q35	Недостаточность фактора Флетчера (1)	*KLK3*	229000
	Хромосома *5*		
5p15.3-p15.2	Гомоцистинурия, мегалобластная анемия, тип cbl E, 236270 (3)	*MTRR*	602568
5p15.2-p14.1	Краниометафизарная дисплазия(2)	*CMDJ*	123000
5p15	Синдром Лея (3)	*SDHA, SDH2, SDHF*	600857
5p13-p12	Карликовость Ларона, 262500(3)	*GHR*	600946
5p13-p12	Низкий рост, аутосомно-доминантный с нормальным содержанием белка, связывающего гормон роста в сыворотке крови(3)	*GHR*	600946
5p13-p12	Низкий рост, идиопатический (3)	*GHR*	600946

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
5p13.1-p12	Болезнь Гиршпрунга, 142623 (3)	*GDNF*	600837
5p13	Недостаточность С6 (1)	*C6*	217050
5p13	Недостаточность С7 (1)	*C7*	217070
5p13	Недостаточность С9 (3)	*C9*	120940
5p13	Комбинированная недостаточность С6/С7 (1)	*C6*	217050
5p13	Кетоацидоз, обусловленный недостаточностью SCOT (3)	*SCOT, OXCT*	245050
5p	Хондрокальциноз с рано начинающимися остеоартритами (2)	*CCAL1*	118600
5q	Комбинированная недостаточность питуитарных гормонов (3)	*PROP1*	601538
5q11.2	Синдром Клиппеля—Фейля (2) (?)	*KFS*	214300
5q11.2-q13.2	Мегалобластная анемия, обусловленная недостаточностью DHFR (1) (?)	*DHFR*	126060
5q11-q13	Синдром Марото—Лами, несколько форм (3)	*ARSB*	253200
5q12.2-q13.3	Спинальная мышечная атрофия-1, 253300 (3)	*SMN1*	600354
5q12.2-q13.3	Спинальная мышечная атрофия-2, 253550 (3)	*SMN1*	600354
5q12.2-q13.3	Спинальная мышечная атрофия-3, 253400 (3)	*SMN1*	600354
5q13	Болезнь Зандгоффа, детская, юношеская и взрослая формы(3)	*HEXB*	268800
5q13	Спинальная мышечная атрофия, HEXB-ассоциированная(3)	*HEXB*	268800
5q13-q14	Эрозивная витреоретинопатия (2)	*WGN1, ERVR*	143200
5q13-q14	Синдром Вагнера (2)	*WGN1, ERVR*	143200
5q15-q21	Ожирение с нарушенным процессингом прогормона, 600955 (3)	*PCSK1, NEC1, PC1, PC3*	162150
5q2	Недостаточность D-бифункционального белка (3)	*HSD17B4*	601860
5q21-q22	Аденоматозный полипоз толстой кишки (3)	*APC, GS, FPC*	175100
5q21-q22	Аденоматозный полипоз толстой кишки, аттенуированный(3)	*APC, GS, FPC*	175100

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
5q21-q22	Рак толстой кишки (3)	*APC, GS,* FPC	175100
5q21-q22	Наследственная десмоидная болезнь, 135290 (3)	*APC, GS, FPC*	175100
5q21-q22	Синдром Гарднера (3)	*APC, GS, FPC*	175100
5q21-q22	Синдром Турко, 276300 (3)	*APC, GS, FPC*	175100
5q22.3-q31.3	Мышечная дистрофия поясно-конечностная, тип 1А (2)	*LGMD1A, LGMD1*	159000
5q23.3-q31.2	Cutis laxa, рецессивная, тип I, 219100 (1)	*LOX*	153455
5q23-q31	Врожденная контрактурная арахнодактилия (3)	*FBN2, CCA*	121050
5q23-q31	Недостаточность гликопротеина Ia (2) (?)	*ITGA2, CD49B, BR*	192974
5q23-q31	Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (2)	*ITGA2, CD49B, BR*	192974
5q23-q33	Нейропатия Шарко—Мари—Туса с демиелинизацией (2)	*CMTND*	601596
5q31	Дистрофия роговицы, тип Авеллино (3)	*TGFBI, CSD2, CDGG1, CSD, BIGH3*	601692
5q31	Дистрофия роговицы, Грено тип I, 121900 (3)	*TGFBI, CSD2, CDGG1, CSD, BIGH3*	601692
5q31	Дистрофия роговицы, решетчатый тип I, 122200 (3)	*TGFBI, CSD2, CDGG1, CSD, BIGH3*	601692
5q31	Тугоухость аутосомно-доминантная 15, 602459 (3)	*POU4F3, BRN3C*	602460
5q31	Тугоухость аутосомно-доминантная, несиндромальная, нейросенсорная, 1, 124900 (3)	*DIAPH1, DFNA1, LFHL1*	602121
5q31	Дистрофия роговицы Рейса—Баклера (3)	*TGFBI, CSD2, CDGG1, CSD, BIGH3*	601692

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
5q31.1	Макроцитарная анемия рефрактерная, относящаяся к синдрому 5q-, 153550 (3)	*IRF1, MAR*	147575
5q31.2-q34	Пигментный ретинит аутосомно-рецессивный (3)	*PDE6A, PDEA*	180071
5q31.3-q33.1	GM2-ганглиозидоз, AB-вариант (3)	*GM2A*	272750
5q31-q33	Гемангиома капиллярная, наследственная (2)	*HEMC*	602089
5q32	Гиперэксплексия и спастический парапарез (3)	*GLRA1, STHE*	138491
5q32	Пугливость аутосомно-рецессивная (3)	*GLRA1, STHE*	138491
5q32	Пугливость/гиперэксплексия аутосомно-доминантная, 149400 (3)	*GLRA1, STHE*	138491
5q32-q33.1	Ахондрогенез Ib, 600972 (3)	*DTD, DTDST, D5S1708*	222600
5q32-q33.1	Ателостеогенез II, 256050 (3)	*DTD, DTDST, D5S1708*	222600
5q32-q33.1	Диастрофическая дисплазия (3)	*DTD, DTDST, D5S1708*	222600
5q32-q33.1	Мандибулофациальный дизостоз Тричера—Коллинза (3)	*TCOF1, MFD1*	154500
5q33	Мышечная дистрофия поясно-конечностная, тип 2F, 601287 (3)	*SGCD, SGD, LGMD2F*	601411
5q33-qter	Недостаточность фактора XII(3)	*F12, HAF*	234000
5q34	ДМПП с дефектом атриовентрикулярной проводимости, 108900 (3)	*CSX*	600584
5q34-q35	Краниосиностоз, тип 2 (3)	*MSX2, CRS2, HOX8*	123101
5q35	Множественный врожденный артрогрипоз, нейрогенный (2)	*AMCN1*	208100
5q35	Недостаточность лейкотриен С4-синтазы (1)	*LTC4S*	246530
	Хромосома *6*		
6p25-p24	Недостаточность фактора XIIIA (3)	*F13A1, F13A*	134570

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
6p25	Иридодисгенез, 601631 (3)	*FKHL7*	601090
6p23	Спиноцеребеллярная атаксия-1, 164400 (3)	*ATX1, SCA1*	601556
6p22-p21	Болезнь, при которой моча имеет запах кленового сиропа, тип Ib (3)	*BCKDHB, E1B*	248611
6p21.3-p21.2	Паралич ларингеального аддуктора (2) (?)	*LAP*	150270
6p21.3	Недостаточность C2 (3)	*C2*	217000
6p21.3	Недостаточность C4 (3)	*C4A, C4S*	120810
6p21.3	Недостаточность C4 (3)	*C4B, C4F*	120820
6p21.3	Тугоухость аутосомно-доминантная 13 (2)	*DFNA13*	601868
6p21.3	Синдром Элерса—Данлоса-подобный (3)	*TNXA, HXBL, TNX*	600261
6p21.3	Гемохроматоз (3)	*HFE*	235200
6p21.3	Синдром отоспондиломегаэпифизарной дисплазии, 215150 (3)	*COL11A2*	120290
6p21.3	Пигментный ретинит-14, 600132 (3)	*TULP1, RP14*	602280
6p21.3	Сиалидоз, тип I (3)	*NEU*	256550
6p21.3	Сиалидоз, тип II (3)	*NEU*	256550
6p21.3	Синдром Стиклера, тип II, 184840 (3)	*COL11A2*	120290
6p21.3	Врожденная гиперплазия надпочечников, обусловленная недостаточностью 21-гидроксилазы (3)	*CYP21, CA21H*	201910
6p21.3	Синдром голых лимфоцитов, тип I, обусловленный недостаточностью TAP2 (1)	*TAP2, RING11, PSF2*	170261
6p21.1-p12	Поликистоз почек, аутосомно-рецессивный (2)	*PKHD1, ARPKD*	263200
6p21.2-p12	Недостаточность тромбоцитактивирующего фактора ацетилгидролазы (3)	*PAFAH2*	601690
6p21.1-p11	Гемолитическая анемия, Rh-ноль, супрессорный тип, 268150 (3)	*RHAG, RH50A*	180297
6p21.1-cen	Дистрофия сетчатки по типу «бабочки» (3)	*RDS, RP7*	179605
6p21.1-cen	Макулярная дистрофия (3)	*RDS, RP7*	179605

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
6p21.1-cen	Пигментный ретинит, дигенный (3)	*RDS, RP7*	179605
6p21.1-cen	Пигментный ретинит-7, ассоциированный с периферином (3)	*RDS, RP7*	179605
6p21.1-cen	Retinitis punctata albescens (3)	*RDS, RP7*	179605
6p21.1	Дистрофия колбочек-3, 602093 (3)	*GUCA1A, GCAP*	600364
6p21.1	Нарушение биогенеза пероксисом, 4-я группа комплементации (3)	*PXAAA1, PAF2*	601498
6p21	Клейдокраниальная дисплазия, 119600 (3)	*CBFA1, PEBP2A1, AML3*	600211
6p21	Метилмалоновая ацидурия, обусловленная недостаточностью мутазы (3)	*MUT, MCM*	251000
6p12	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью гаммаглутамилцистеин-синтетазы (1)	*GLCLC*	230450
6p	Целиакия (2)	*GSE, CD*	212750
6p	Синдром неподвижных ресничек (2) (?)	*ICS1*	242650
6p	Нистагм-2, аутосомно-доминантный (2)	*NYS2, NYSA*	164100
6p	Обструкция тазовой порции мочеточника (2)	*PUJO*	143400
6cen-q14	Болезнь Штаргарта-3 (2)	*STGD3*	600110
6q	Хориоретинальная атрофия, прогрессирующая, бифокальная (2)	*PBCRA, CRAPB*	600790
6q	Наследственный синдром смешанного полипоза (2)	*MPSH*	601228
6q	Прогрессирующая псевдоревматоидная артропатия у детей (2)	*PPAC*	208230
6q13-q15	Глазной альбинизм, аутосомно-рецессивный (2) (?)	*OA3, OAR*	203310
6q14-q15	Болезнь Салла (2)	*SIASD, SLD*	269920
6q14-q16.2	Макулярная дистрофия, тип Северная Каролина (2)	*MCDR1*	136550
6q14-q21	Пигментная дистрофия-24 (2)	*RP24*	602772
6q21-q22.3	Метафизарная хондродисплазия, тип Шмидта (3)	*COL10A1*	120110

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
6q21-q23.2	Гетеротаксия, висцероатриальная, аутосомно-рецессивная (3)	*GJA1, CX43*	121014
6q22.2-q23.3	Тугоухость аутосомно-доминантная 10 (2)	*DFNA10*	601316
6q22.3-q23.1	[Наследственная персистенция фетального гемоглобина гетероцеллюлярная] (2)	*HPFH*	142470
6q22-q23	Мышечная дистрофия врожденная, мерозиннедостаточная (3)	*LAMA2, LAMM*	156225
6q22-q24	Окулодентодигитальная дисплазия (2)	*ODDD, SDTY3, ODOD*	164200
6q22-q24	Ризомелическая точечная хондродисплазия, тип 1, 215100(3)	*PEX7, RCDP1*	601757
6q22-q24	Синдактилия, тип III, 186100 (2)	*ODDD, SDTY3, ODOD*	164200
6q23	(Аргининемия)	*ARG1*	207800
6q24	Миоклонус-эпилепсия, тип Лафора (2)	*MELF*	254780
6q25.1	Резистентность к эстрогенам (3)	*ESR*	133430
6q25.2-q27	Болезнь Паркинсона, юношеская, тип 2, 600116 (3)	*PRKN, PARK2, PDJ*	602544
6q25.3-q26	Недостаточность ацетил-СоА-ацетилтрансферазы 2 (1) (?)	*ACAT2*	100678
6q25-q26	Дистрофия колбочек сетчатки-1 (2) (?)	*RCD1*	180020
6q26	Болезнь плазминогена Точиги (3)	*PLG*	173350
6q26	Недостаточность плазминогена, типы I и II (1)	*PLG*	173350
6q26	Тромбофилия дисплазминогенемическая (1)	*PLG*	173350
	Хромосома 7		
7p22	Колоректальный рак наследственный неполипозный, тип 4 (3)	*PMS2, PMSL2*	600259
7p22	Синдром Турко с глиобластомой, 276300 (3)	*PMS2, PMSL2*	600259
7p21-p15	Макулярная дистрофия доминантная кистозная (2)	*MDDC*	153880
7p21-p13	Блефарофимоз, epicanthus inversus и птоз, тип 2 (2)	*BPES2*	601649

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
7p21.3-p21.2	Краниосиностоз, тип 1 (2)	*CRS, CSO*	123100
7p21	Синдром Сотре—Шетцена, 101400 (3)	*ACS3, SCS, TWIST*	601622
7p15-p14.2	Синдром рука—стопа—матка, 140000 (3)	*HOXA13, HOX1J*	142959
7p15-p14	Карликовость, обусловленная недостаточностью гормона роста (3)	*GHRHR*	139191
7p15-p13	Гиперинсулинизм семейный, 602485 (3)	*GCK*	138079
7p15-p13	MODY, тип 2, 125851 (3)	*GCK*	138079
7p15.1-p13	Пигментный ретинит-9 (2)	*RP9*	180104
7p15	Тугоухость, аутосомно-доминантная 5 (2)	*DFNA5*	600994
7p14-p13	Недостаточность альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (1)	*OGDH*	203740
7p14	Нейропатия Шарко—Мари—Туса-2D (2)	*CMT2D*	601472
7p14	Группа крови Кольтон, 110450 (3)	*AQP1, CHIP28, CO*	107776
7p13-p12.3	Миопатия, обусловленная недостаточностью фосфоглицератмутазы (3)	*PGAM2, PGAMM*	261670
7p13	Цистиноз, нефронопатический (3)	*CTNS*	219800
7p13	Синдром цефалополисиндактилии Грейга, 175700 (3)	*GLI3, PAPA*	165240
7p13	Синдром Паллистера—Холла, 146510 (3)	*GLI3, PAPA*	165240
7p13	Постакиальная полидактилия тип A1,174200 (3)	*GLI3, PAPA*	165240
7p	Синдром Гольденхара (2) (?)	*GHS*	141400
7p	Спинальная мышечная атрофия, дистальный тип с преимущественным поражением верхних конечностей (2)	*SMAD1*	600794
7cen-q11.2	Аргининосукциновая ацидурия(3)	*ASL*	207900
7q11.2	Cutis laxa, 123700 (3)	*ELN*	130160
7q11.2	Недостаточность гликопротеина IV тромбоцитов (3)	*CD36*	173510

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
7q11.2	Надклапанный стеноз аорты, 185500 (3)	*ELN*	130160
7q11.2	Синдром Вильямса—Бюрена, 194050 (3)	*ELN*	130160
7q11.23	Хроническая гранулематозная болезнь, обусловленная недостаточностью NCF-1 (3)	*NCF1*	233700
7q11.2-q21	Кавернозный ангиоматоз (2)	*CCM1, CAM*	116860
7q11.2-q21.3	Синдром EEC-1 (2) (?)	*EEC1*	129900
7q21	Эритремия (1) (?)	*EPO*	133170
7q21.1	Холестаз, прогрессирующий, семейный, внутрипеченочный, тип III, 602347 (3)	*PGY3, MDR3*	171060
7q21.11	Мукополисахаридоз VII (3)	*GUSB*	253220
7q21.2-q21.3	Порок развития — расщелина кисти/стопы, тип 1 (2)	*SHFM1, SHFD1, SHSF1*	183600
7q21.3-q22	Геморрагический диатез, обусловленный недостаточностью ингибитора активатора плазминогена PAII (1)	*PAI1, PLANH1*	173360
7q21.3-q22	Тромбофилия, обусловленная избытком ингибитора активатора плазминогена (1)	*PAI1, PLANH1*	173360
7q21-q22	Адренолейкодистрофия неонатальная, 202370 (3)	*PEX1, ZWS1*	602136
7q21-q22	Болезнь Рефсума, детская форма, 266510 (3)	*PEX1, ZWS1*	602136
7q21-q22	Синдром Цельвегера-1, 214100 (3)	*PEX1, ZWS1*	602136
7q22.1	Синдром Элерса—Данлоса, тип VIIA2, 130060 (3)	*COL1A2*	120160
7q22.1	Синдром Марфана, атипичный (3)	*COL1A2*	120160
7q22.1	Несовершенный остеогенез, 4 клинические формы, 166200, 166210, 259420, 166220 (3)	*COL1A2*	120160
7q22-q31.1	Хлоридная диарея, финский тип, 214700 (3)	*DRA, CLD*	126650
7q3	Кардиомиопатия, семейная, гипертрофическая с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта (2)	*CMH6*	600858

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
7q31	Тугоухость аутосомно-рецессивная 4 (3)	*PDS, DFNB4*	274600
7q31	Синдром Пендреда (3)	*PDS, DFNB4*	274600
7q31.1-q31.3	Cutis laxa, марфаноидный неонатальный тип (1) (?)	*LAMB1*	150240
7q31.2	Врожденное билатеральное отсутствие vas deferens, 277180 (3)	*CFTR, CF*	602421
7q31.2	Муковисцидоз, 219700 (3)	*CFTR, CF*	602421
7q31.2	Повышение содержания хлоридов в поте без муковисцидоза (3)	*CFTR, CF*	602421
7q31.3	Тяжелое ожирение, обусловленное недостаточностью лептина (3)	*LEP, OB*	164160
7q31.3-q32	Цветовая слепота, тритановая (3)	*BCP, CBT*	190900
7q31-q32	Недостаточность липоамиддегидрогеназы (3)	*OLD, LAD, PHE3*	246900
7q31-q34	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью бифосфоглицератмутазы (1)	*BPGM*	222800
7q31-q35	Пигментный ретинит-10 (2)	*RP10*	180105
7q32.1	Синдром Смита—Лемли—Опитца (2)	*SLOS, SLO*	270400
7q34	Недостаточность тромбоксансинтазы (2)	*TBXAS1*	274180
7q35	Врожденная миотония, доминантная, 160800 (3)	*CLCN1*	118425
7q35	Врожденная миотония, рецессивная, 255700 (3)	*CLCN1*	118425
7q35	Миотония levior, рецессивная(3)	*CLCN1*	118425
7q35	Наследственный панкреатит, 167800 (3)	*PRSS1, TRY1*	276000
7q35	Недостаточность трипсиногена (1)	*PRSS1, TRY1*	276000
7q35-q36	Синдром удлиненного *QT*-2 (3)	*LQT2, HERG*	152427
7q35-q36	Синдром дисперсии пигмента (2)	*PDS1*	600510
7q36	Наследственная персистенция фетального гемоглобина, гетероцеллюлярная, индийский тип (2) (?)	*HPFH2*	142335

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
7q36	Голопрозэнцефалия-3, 142945 (3)	*SHH, HPE3, HLP3*	600725
7q36	Агенезия крестца-1 (2)	*SCRA1*	176450
7q36	Синдром трехфалангового большого пальца — полисиндактилии (2)	*TPT1*	190605
	Хромосома *8*		
8pter-p22	Эпилепсия прогрессирующая с умственной отсталостью (2)	*EPMR*	600143
8p23-p22	Зимняя кератолитическая эритема (2)	*KWE*	148370
8p22	Семейный синдром хиломикронемии (3)	*LPL, LIPD*	238600
8p22	Комбинированная гиперлипемия семейная (3)	*LPL, LIPD*	238600
8p22	Гиперлипопротеинемия I (1)	*LPL, LIPD*	238600
8p22	Недостаточность липопротеинлипазы (3)	*LPL, LIPD*	238600
8p21-q22	Торсионная дистония-6 (2)	*DYT6*	602629
8p21-p11.2	Гипогонадотропный гипогонадизм, обусловленный недостаточностью GNRH, 227200 (1) (?)	*GNRH1, LNRH*	152760
8p21.1	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью глутатионредуктазы (1)	*GSR*	138300
8p12-q13	Спастическая параплегия-5A (2)	*SPG5A*	270800
8p12-p11.2	Синдром Вернера (3)	*WRN*	277700
8p12	Недостаточность активатора плазминогена (1)	*PLAT, TPA*	173370
8p11-q21	Пигментный ретинит-1 (2)	*RP1*	180100
8p11.2-p11.1	Синдром Пфейфера, 101600 (3)	*FGFR1, FLT2*	136350
8p11.2	Липоидная гиперплазия надпочечников, 201710 (3)	*STAR*	600617
8p11.2	Сфероцитоз-2 (3)	*ANK1, SPH2*	182900
8p	Alopecia universalis, 203655 (3)	*HR*	602302
8q	Хондрокальциноз с рано начинающимся остеоартритом (2)	*CCAL2*	600668
8q11	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, тип I, 202500 (1) (?)	*HYRC1, DNPK1*	600899

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
8q13	Недостаточность АКТГ, 201400 (2)	*CRH*	122560
8q13.1-q13.3	Атаксия с изолированной недостаточностью витамина Е, 277460 (3)	*TTPA, TTP1, AVED*	600415
8q13.3	Жаберноушной синдром (3)	*EYA1, BOP*	601653
8q13.3	Жаберно-ухо-почечный синдром, 113650 (3)	*EYA1, BOP*	601653
8q13-q21	Фебрильные судороги, 1 (2)	*FEB1*	602476
8q13-q21.1	Нейропатия Шарко—Мари—Туса-4А (2)	*CMT4A*	214400
8q21	Врожденная гиперплазия надпочечников, обусловленная недостаточностью 11-бета-гидроксилазы (3)	*CYP11B1, P450C11*	202010
8q21	Недостаточность кортикостеронметилоксидазы II (3)	*CYP11B2*	124080
8q21	Синдром хромосомных разрывов Nijmegen, 251260 (3)	*NBS1, NBS*	602667
8q21.1	Синдром Цельвегера-3 (3)	*PXMP3, PAF1, PMP35*	170993
8q21.3	Недостаточность 2,4-диноил-СоА- редуктазы (2) (?)	*DECR*	222745
8q22	Синдром почечно-канальцевого ацидоза-остеопетроза (3)	*CA2*	259730
8q22.2	Синдром Клиппеля—Фейля с пороками развития гортани (2)	*SGM1, KFSL*	148900
8q22-q23	Синдром Коена (2)	*COH1*	216550
8q24	Буллезный эпидермолиз, тип Огна (2)	*EBS1*	131950
8q24	Эпилепсия доброкачественная, тип 2, 121201 (3)	*KCNQ3, EBN2, BFNC2*	602232
8q24	Эпилепсия генерализованная идиопатическая (2)	*EGI*	600669
8q24	Наследственная моторная и сенсорная нейропатия, тип Лома (2)	*HMSNL, NMSL*	601455
8q24	Макулярная дистрофия атипичная желточная (2)	*VMD1*	153840

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
8q24	Мышечная дистрофия с простым буллезным эпидермолизом, 226670 (3)	*PLEC1, PLTN*	601282
8q24.11-q24.13	Множественные экзостозы, тип 1 (3)	*EXT1*	133700
8q24.11-q24.13	Синдром Лангера—Гидеона (2)	*LGCR, LGS, TRPS2*	150230
8q24.12	Трихоринофаланговый синдром, тип I (2)	*TRPS1*	190350
8q24.12-q24.13	Лимфома Беркитта (3)	*MYC*	190080
8q24.2-q24.3	Гипотиреоз наследственный врожденный (3)	*TG*	188450
	Хромосома *9*		
9p24	Дикарбоксиламиноацидурия, 222730 (1) (?)	*EAAC1*	133550
9p23	Albinism, rufous, 278400 (3)	*TYRP1, CAS2, GP75*	115501
9p23	Альбинизм, коричневый, 203290 (1)	*TYRP1, CAS2, GP75*	115501
9p22	Гиперглицинемия, некетотическая, тип I (3)	*GLDC, HYGN1, GCSP*	238300
9p22	Недостаточность альфа-интерферона (1)	*IFNA1, IFNA@*	147660
9p21-q21	Дистальный артрогрипоз-1 (2)	*AMCD1, DA1*	108120
9p21	Трихоэпителиома множественная семейная (2)	*MFT, TEM*	601606
9p21	Венозные нарушения множественные, кожи и слизистых оболочек, 600195 (3)	*TEK, TIE2, VMCM*	600221
9p21	Трихоэпителиома множественная семейная (2)	*MFT, TEM*	601606
9p21	Венозные нарушения множественные, кожи и слизистых оболочек 600195 (3)	*TEK, TIE2, VMCM*	600221
9p1-q1	Миопатия с тельцами включения, аутосомно-рецессивная (2)	*IBM2*	601073
9p13	Гипоплазия хряща и волос (2)	*CHH*	250250
9p13	Галактоземия (3)	*GALT*	230400

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
9p11	Синдром Мелькерсона—Розенталя (2) (?)	*MROS*	155900
9q	Летальный синдром врожденных контрактур (2)	*LCCS*	253310
9q12-q22.2	Гипомагнезиемия со вторичной гипокальциемией (2)	*HOMG, HSH, HMGX*	602014
9q13-q21	Тугоухость, аутосомно-рецессивная 7 (2)	*DFNB7*	600974
9q13-q21.1	Атаксия Фридрейха (3)	*FRDA, FARR*	229300
9q13-q21.1	Атаксия Фридрейха с сохранными рефлексами (2)	*FRDA, FARR*	229300
9q21	Геморрагический диатез, обусловленный недостаточностью белка, связывающего гуаниновый нуклеотид (1)	*GNAQ*	600998
9q21	Хореоакантоцитоз (2)	*CHAC*	200150
9q22	Непереносимость фруктозы (3)	*ALDOB*	229600
9q22	Мужской псевдогермафродитизм с гинекомастией (3)	*HSD17B3, EDH17B3*	264300
9q*22.1-q22.3*	Нейропатия наследственная, сенсорная и автономная, тип 1 (2)	*HSN1, HSAN1*	162400
9q22.2-q22.3	Недостаточность фруктозобифосфатазы (1)	*FBP1*	229700
9q22.3	Синдром базально-клеточных невусов, 109400 (3)	*PTCH, NBCCS, BCNS*	601309
9q22.3	Анемия Фанкони, тип С (3)	*FACC*	227645
9q22.3-q31	Пигментная ксеродерма, группа А (3)	*XPA*	278700
9q22-q31	Нефронофтизис детский (2)	*NPHP2, NPH2*	602088
9q31	Синдром базально-клеточных невусов (2)	*NBCCS, BCNS*	109400
9q31-q33	Дизавтономия семейная (2)	*DYS*	223900
9q31-q33	Врожденная мышечная дистрофия, тип Фукуяма (2)	*FCMD*	253800
9q31-q33	Синдром Уолкера—Варбурга, 236670 (2) (?)	*FCMD*	253800
9q32	Акрофациальный дизостоз, тип Нагера (2)	*AFD1, AFDN*	154400

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
9q33-q34	[Саркозинемия] (2)	*SARD, SAR*	268900
9q33-qter	Гипомеланоз Ито (2) (?)	*ITO*	146150
9q34	Амилоидоз, финский тип, 105120 (3)	*GSN*	137350
9q34	Цитруллинемия (3)	*ASS*	215700
9q34	Недостаточность допамин-бета-гидроксилазы (1)	*DBH*	223360
9q34	Торзионная дистония-1 (3)	*DYT1*	128100
9q34	Порфирия острая, печеночная (3)	*ALAD*	125270
9q34	Синдром пигментного ретинита — тугоухости (2)	*RPD1*	601850
9q34	Туберозный склероз-1 (3)	*TSC1*	191100
9q34.1	С5-недостаточность (1)	*C5*	120900
9q34.1	Недостаточность карнитинацетилтрансферазы (1) (?)	*CRAT, CAT1*	600184
9q34.1	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью аденилаткиназы (3)	*AK1*	103000
9q34.1	Наследственная геморрагическая телеангиэктазия-1, 187300 (3)	*ENG, END, HHT1, ORW*	131195
9q34.1	Синдром ногти—надколенник и открытоугольной глаукомы, 137750 (3)	*LMX1B, NPS1*	602575
9q34.1	Синдром ногти—надколенник, 161200 (3)	*LMX1B, NPS1*	602575
9q34.1	Стоматоцитоз I (1) (?)	*EPB72*	185000
9q34.2-q34.3	Синдром Элерса—Данлоса, тип I, 130000 (3)	*COL5A1*	120215
9q34.2-q34.3	Синдром Элерса—Данлоса, тип II, 130010 (3)	*COL5A1*	120215
	Хромосома *10*		
10pter-q11	Аденокарцинома предстательной железы (2)	*PAC1*	601188
10pter-p11.2	Болезнь Рефсума, взрослый тип с пипеколовой ацидемией (2)	*RDPA*	600964
10pter-p11.2	Болезнь Рефсума, 266500 (3)	*PHYH, PAHX*	602026
10p15-p14	Недостаточность альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (3)	*IL2RA, IL2R*	147730

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
10p14-p13	Синдром ДиДжорджи/велокардиофациальный (2)	*DGCR2, DGS2*	601362
10p12.1	Избирательная кишечная мальабсорбция витамина B_{12} (2)	*MGA1*	261100
10p11-q11	Инсулинзависимый сахарный диабет-10 (2)	*IDDM10*	601942
10p	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, тип Атабаска (2)	*SCIDA*	602450
10q	Синдром Ашера, тип ID (2)	*USH1D*	601067
10q11	Синдром Коккейна-2 с поздним началом (2)	*ERCC6, CKN2*	133540
10q11.2	Болезнь Гиршпрунга, 142623 (3)	*RET, MEN2A*	164761
10q11.2	Медуллярный рак щитовидной железы, 155240 (3)	*RET, MEN2A*	164761
10q11.2	Множественная эндокринная неоплазия IIA, 171400 (3)	*RET, MEN2A*	164761
10q11.2	Множественная эндокринная неоплазия IIB, 162300 (3)	*RET, MEN2A*	164761
10q11-q12	Папиллярная карцинома щитовидной железы (1)	D10S170, *TST1, PTC, TPC*	188550
10q21.1-q22.1	Нейропатия, врожденная с гипомиелинацией, 1 (3)	*EGR2, KROX20*	129010
10q21-q22	Глухота аутосомно-рецессивная (2)	*DFNB12*	601386
10q21-q23	Дилатационная кардиомиопатия, 1C (2)	*CMD1C, CMPD3*	601493
10q22	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью гексокиназы (3)	*HK1*	142600
10q22	Гиперметионинемия персистирующая, обусловленная недостаточностью аденозинтрансферазы, I/III (3)	*MAT1A, MATA1, SAMS1*	250850
10q22	Гиперфенилаланинемия, обусловленная недостаточностью птерин-4α-карбиноламиндегидратазы, 264070 (3)	*PCBD, DCOH*	126090
10q22.1	Болезнь Гоше, вариантная форма (3)	*PSAP, SAP1*	176801

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
10q22.1	Метахроматическая лейкодистрофия, обусловленная недостаточностью SAP-1 (3)	*PSAP, SAP1*	176801
10q22.3-q24.1	Полипоз кишечника, ювенильный (2)	*JIP, PJ1*	174900
10q23.1-q23.3	Синдром Германски—Пудлак (3)	*HPS*	203300
10q23.3	Синдром Банайяна—Зонана, 153480 (3)	*PTEN, MMAC1*	601728
10q23.3	Болезнь Ковдена, 158350 (3)	*PTEN, MMAC1*	601728
10q23.3	Рак эндометрия (3)	*PTEN, MMAC1*	601728
10q23.3	Синдром гиперинсулинизма гипераммониемии (3)	*GLUD1*	138130
10q23.3	Синдром Лермитта—Даклоса (3)	*PTEN, MMAC1*	601728
10q23.3-q24.1	Эпилепсия частичная (2)	*EPT*	600512
10q23.3-q24.3	PEO с делецией митохондриальной ДНК, тип 1 (2)	*PEO, PEO1*	157640
10q23-q24	Урофациальный синдром (2)	*UFS*	236730
10q24	Дистрофия роговицы, тип Тиля—Бенке (2)	*CDB2, CDTB*	602082
10q24	Синдром Дубина—Джонсона, 237500 (3)	*CMOAT*	601107
10q24	Недостаточность белка, связывающего ретинол (1) (?)	*RBP4*	180250
10q24	Спиноцеребеллярная атаксия 8, инфантильная с сенсорной нейропатией (2)	*SCA8, IOSCA*	271245
10q24.3	Врожденная гиперплазия надпочечников, обусловленная недостаточностью 17-альфа-гидроксидазы (3)	*CYP17, P450C17*	202110
10q24.3	Буллезный эпидермолиз, генерализованный атопический, доброкачественный, 226650 (3)	*COL17A1, BPAG2*	113811
10q24.3	P5CS-недостаточность (1) (?)	*PYCS, GSAS*	138250
10q24.3-q25.1	Колобома зрительного нерва и почечная болезнь, 120330 (3)	*PAX2*	167409
10q24-q25	Болезнь накопления эфиров холестерина (3)	*LIPA*	278000

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
10q24-q25	Расщелина кисти/стопы, тип 3 (2)	*SHFM3*	600095
10q24-q25	Болезнь Вольмана (3)	*LIPA*	278000
10q25	Дисгенез переднего сегмента глаза и катаракта, 107250 (3)	*PITX3*	602669
10q25	Врожденная катаракта (3)	*PITX3*	602669
10q25	Рак предстательной железы, 176807 (3)	MXI1	600020
10q25.2-q26.3	Порфирия врожденная эритропоэтическая (3)	*UROS*	263700
10q25.3-q26.1	Глиобластома мультиформная, 137800 (3)	*DMBT1*	601969
10q25.3-q26.1	Медуллобластома, 155255 (3)	*DMBT1*	601969
10q26	Синдром Апера, 101200 (3)	*FGFR2, BEK, CFD1, JWS*	176943
10q26	Синдром cutis gyrata Бейра—Стивенсона, 123790 (3)	*FGFR2, BEK, CFD1, JWS*	176943
10q26	Краниофациальный дизостоз Крузона, 123500 (3)	*FGFR2, BEK, CFD1, JWS*	176943
10q26	Рак эндометрия (2)	*DEC*	602084
10q26	Складчатая атрофия сосудистой и сетчатки с орнитинемией, B_6-зависимая и независимая (3)	*OAT*	258870
10q26	Синдром Джексона—Вейса, 123150 (3)	*FGFR2, BEK, CFD1, JWS*	176943
10q26	Синдром Пфайфера, 101600 (3)	*FGFR2, BEK, CFD1, JWS*	176943
10q26.1	Недостаточность липазы поджелудочной железы (1)	*PNLIP*	246600
10q26.1	Шизэнцефалия (3)	*EMX2*	600035
	Хромосома *11*		
11pter-p15.4	Синдром Беквита—Видемана (2)	*BWS, WBS*	130650
11p15.5	Наследственная персистенция фетального гемоглобина (3) (?)	*HBGR*	142270
11p15.5	Семейная гиперпроинсулинемия (3)	*INS*	176730

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
11p15.5	Инсулинзависимый сахарный диабет (2)	*IDDM2*	125852
11p15.5	Синдром Джервелла и Ланге—Нильсена, 220400 (3)	*KCNA9, LQT1, KVLQT1*	192500
11p15.5	Синдром длинного *QT-1* (3)	*KCNA9, LQT1, KVLQT1*	192500
11p15.5	MODY, одна из форм (3)	*INS*	176730
11p15.5	Метгемоглобинемия, бета (3)	*HBB*	141900
11p15.5	Рабдомиосаркома, 268210 (3)	*BWR1A*	602631
11p15.5	Синдром Сегава, рецессивный (3)	*TH, TYH*	191290
11p15.5	Серповидно-клеточная анемия (3)	*HBB*	141900
11p15.5	Талассемия, связанная с Hb Leporе (3)	*HBD*	142000
11p15.5	Дельта-талассемия (3)	*HBD*	142000
11p15.5	Бета-талассемия (3)	*HBB*	141900
11p15.5	Опухоль Вильмса, тип 2 (2)	*MTACR1, WT2*	194071
11p15.5	Синдром Беквита—Видеманна, 130650 (3)	*CDKN1C, KIP2*	600856
11p15.5	Рак мочевого пузыря, 109800 (3)	*HRAS*	190020
11p15.5	Рак молочной железы (3)	*BWR1A*	602631
11p15.5	Цероидный липофусциноз нейрональный, классический поздний детский (2)	*CLN2*	204500
11p15.5	Сахарный диабет, редкая форма (1)	*INS*	176730
11p15.5	Дистальный артрогрипоз, тип 2B (2)	*DA2B, FSSV*	601680
11p15.5	Бета-эритремия (3)	*HBB*	141900
11p15.5	НПФГ, делеционный тип (3)	*HBB*	141900
11p15.5	НПФГ, неделеционный тип A (3)	*HBG1*	142200
11p15.5	НПФГ, неделеционный тип G (3)	*HBG2*	142250
11p15.5	Бета-анемия с тельцами Гейнца (3)	*HBB*	141900

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
11p15.5	Адренокортикальная карцинома наследственная, 202300 (2)	*MTACR1, WT2*	194071
11p15.5	Дисфункция автономной нервной системы (3)	*DRD4*	126452
11p15.4-p15.1	Болезнь Ниманна—Пика, тип А (3)	*SMPD1, NPD*	257200
11p15.4-p15.1	Болезнь Ниманна—Пика, тип В (3)	*SMPD1, NPD*	257200
11p15.4	Миоглобинурия, обусловленная недостаточностью LDH-A (3)	*LDHA, LDH1*	150000
11p15.3-p15.1	Гипопаратиреоз аутосомно-доминантный (3)	*PTH*	168450
11p15.3-p15.1	Гипопаратиреоз аутосомно-рецессивный (3)	*PTH*	168450
11p15.2-p15.1	Рак молочной железы (3)	*TSG101*	601387
11p15.2-p15.1	Остеопороз (3)	*CALCA, CALC1*	114130
11p15.1-p14	Тугоухость аутосомно-рецессивная 18 (2)	*DFNB18*	602092
11p15.1	Детская персистирующая гиперинсулинемическая гипогликемия, 256450 (3)	*KCNJ11, BIR, PHHI*	600937
11p15.1	Детская персистирующая гиперинсулинемическая гипогликемия, 256450 (3)	*SUR, PHHI, SUR1*	600509
11p15.1	Синдром Ашера, тип 1С (2)	*USH1C*	276904
11p15	Гнездная атрофия (2)	*AA*	108985
11p15	Лейкоз Т-клеточный, острый, лимфобластный (2)	*LMO1, RBTN1, RHOM1*	186921
11p14-p13	Гепатоцеллюлярный рак (1)	*HVBS1*	114550
11p13	Гипоплазия зрительной ямки, изолированная, 136520 (3)	*PAX6, AN2*	106210
11p13	Синдром Фрейзера, 136680 (3)	*WT1*	194070
11p13	Молочнокислая ацидемия, обусловленная недостаточностью PDX1 (3)	*PDX1*	245349
11p13	Острый лейкоз, Т-клеточный (2)	*LMO2, RBTNL1, RHOM2, TTG2*	180385

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
11p13	Острый лейкоз, Т-клеточный (2)	*TCL2*	151390
11p13	Семейная мужская стерильность (1) (?)	*FSHB*	136530
11p13	Аномалия Петерса (3)	*PAX6, AN2*	106210
11p13	Ретикулез, семейный гистиоцитарный, 267700 (3)	*RAG1*	179615
11p13	Тяжелый комбинированный иммунодефицит В-клеточно-негативный, 601457 (3)	*RAG1*	179615
11p13	Тяжелый комбинированный иммунодефицит В-клеточно-негативный, 601457 (3)	*RAG2*	179616
11p13	Опухоль Вильмса, тип 1 (3)	*WT1*	194070
11p13	Акаталаземия (3)	*CAT*	115500
11p13	Аниридия (3)	*PAX6, AN2*	106210
11p13	CD59-недостаточность (3)	CD59	107271
11p13	Врожденная катаракта с поздно начинающейся дистрофией роговицы (3)	*PAX6, AN2*	106210
11p13	Синдром Дениса—Драша (3)	*WT1*	194070
11p12-p11	Множественные экзостозы, тип 2 (3)	*EXT2*	133701
11p12-p11	Недостаточность лизосомной кислой фосфатазы (1) (?)	*ACP2*	171650
11p12-p11	Пигментная ксеродерма, группа Е, DDB-негативный субтип, 278740 (3)	*DDB2*	600811
11p11-q11	Спиноцеребеллярная атаксия-5 (2)	*SCA5*	600224
11p11-q12	Диспротромбинемия (3)	*F2*	176930
11p11-q12	Гипопротромбинемия (3)	*F2*	176930
11p11.2	Кардиомиопатия, семейная гипертрофическая, 4, 115197 (3)	*MYBPC, CMH4*	600958
11p11.2	Рак предстательной железы, 176807 (2)	*KAI1, ST6, CD82*	600623
11q11-q13.1	Ангионевротический отек (3)	*C1NH*	106100
11q12-q13	Остеопетроз рецессивный (2)	*OPB1*	259700
11q12-q13	Синдром остеопетроза — псевдоглиомы (2)	*OPPG*	259770

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
11q12-q13	Пигментная ксеродерма, тип E, субтип 2 (1)	*DDB1*	600045
11q13	Синдром Барде—Бидля 1 (2)	*BBS1*	209901
11q13	CPT-недостаточность печеночная, тип 1, 255120 (1)	*CPT1A*	600528
11q13	Инсулинзависимый сахарный диабет, 4 (2)	*IDDM4*	600319
11q13	Лейкоз острый промиелоцитарный, тип NUMA/RARA (3)	*NUMA1*	164009
11q13	Макулярная дистрофия, желточный тип (3)	*VMD2*	153700
11q13	Болезнь Мак-Ардла (3)	*PYGM*	232600
11q13	Недостаточность I комплекса митохондрий, 252010 (1) (?)	*NDUFV1, UQOR1*	161015
11q13	Множественная эндокринная неоплазия I (3)	*MEN1*	131100
11q13	Множественные миеломы, 254250 (2)	*CCND1, PRAD1*	168461
11q13	Аденоматоз паращитовидных желез 1 (2)	*CCND1, PRAD*1	168461
11q13	Пролактинома, гиперпаратиреоз, карциноид (2)	*MEN1*	131100
11q13	Пигментный ретинит дигенный (3)	*ROM1, ROSP1*	180721
11q13	Витреоретинопатия, неоваскулярная с воспалением (2)	*VRN1*	193235
11q13.1	Параганглиома, семейная, нехромаффинная, 2 (2)	PGL2	601650
11q13.2	Врожденный фиброз экстраокулярных мышц, 2 (2)	*FEOM2, CFEOM2*	602078
11q13.3	Лейкоз/лимфома, B-клеточная 1 (2)	*BCL1*	151400
11q13.4-q13.5	Недостаточность пируваткиназы (3)	*PC*	266150
11q13.5	Тугоухость аутосомно-доминантная нейросенсорная 11, 601317 (3)	*MYO7A, USH1B, DFNB2, DFNA11*	276903
11q13.5	Тугоухость аутосомно-рецессивная нейросенсорная 2, 600060 (3)	*MYO7A, USH1B, DFNB2, DFNA11*	276903

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
11q13.5	Синдром Ашера, тип 1B (3)	*MYO7A, USH1B, DFNB2, DFNA11*	276903
11q13-q23	Витреоретинопатия, экссудативная, семейная (2)	*EVR1, FEVR*	133780
11q14	Синдром Папиллона—Лефевра (2)	*PLS*	245000
11q14-q21	Глазокожный альбинизм, тип 1A (3)	*TYR*	203100
11q14-q21	Синдром Ваарденбурга/глазной альбинизм, дигенный, 103470 (3)	*TYR*	203100
11q22.3	Атаксия-телеангиэктазия (3)	*ATM, ATA, AT1*	208900
11q22.3-q23.1	Недостаточность 3-кетотиолазы (3)	*ACAT1*	203750
11q22.3-q23.3	Фенилкетонурия, обусловленная недостаточностью PTS (3)	*PTS*	261640
11q22-q24	Тугоухость аутосомно-доминантная 12, 601842 (3)	*TECTA, DFNA8, DFNA12*	602574
11q22-q24	Тугоухость аутосомно-доминантная 8, 601543 (3)	*TECTA, DFNA8, DFNA12*	602574
11q22-qter	Карцинома анального канала (2) (?)	*ANC*	105580
11q23	Амилоидоз 3 или более типов	*APOA1*	107680
11q23	Комбинированная недостаточность АроА-I и апоС-III (3)	*APOA1*	107680
11q23	Рак молочной железы-3 (2)	*BRCA3*	600048
11q23	Нейропатия Шарко—Мари—Туса-4B (2)	*CMT4B*	601382
11q23	Помутнение роговицы аутосомно-рецессивное (3)	*APOA1*	107680
11q23	Гипертриглицеридемия (3)	*APOC3*	107720
11q23	Гипертриглицеридемия, одна из форм (3)	*APOA1*	107680
11q23	Гипоальфалипопротеинемия (3)	*APOA1*	107680
11q23	Иммунодефицит, обусловленный недостаточностью гамма-CD3 (3)	*CD3G*	186740

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
11q23	Иммунодефицит, комплекс рецептор Т-клеток-CD3 (3)	*CD3E*	186830
11q23	Синдром Якобсена (2)	*JBS*	147791
11q23	Тромбоцитопения, тип Париж—Труссо (2) (?)	*TCPT*	188025
11q23.1	Порфирия, тип Честер (2)	*PORC*	176010
11q23.3	Порфирия острая, перемежающаяся (3)	*HMBS, PBGD, UPS*	176000
11q24	Синдром Бартера, тип 2 (3)	*KCNJ1, ROMK1*	600359
	Хромосома *12*		
12pter-q12	Гиперлейцинемия-изолейцинемия или гипервалинемия (1) (?)	*DCT1*	113520
12p13.3-p12.3	Эмфизема, обусловленная недостаточностью альфа-2-макроглобулина (1)	*A2M*	103950
12p13.3-p11.2	Акрокаллозальный синдром (2) (?)	*ACLS*	200990
12p13.31	Денторубропаллидолуизиановая атрофия (3)	*DRPLA*	125370
12p13.3	Гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный (2)	*ADHR, HPDR2*	193100
12p13.3	Болезнь Виллебранда (3)	*VWF, F8VWF*	193400
12p13	Адренолейкодистрофия неонатальная, 202370 (3)	*PXR1*	600414
12p13	Комбинированная недостаточность Clr/Cls (1)	*C1R*	216950
12p13	Комбинированная недостаточность Clr/Cls (1)	*C1S*	120580
12p13	Синдром эпизодической атаксии—миокимии, 160120 (3)	*KCNA1, AEMK, EA1*	176260
12p13	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью триозофосфатизомеразы (3)	*TPI1*	190450
12p13	Периодическая лихорадка, семейная (2)	*FPF*	142680
12p13	Псевдогипоальдостеронизм, тип I, 264350 (3)	*SCNN1A*	600228
12p12.2-p12.1	Недостаточность лактатдегидрогеназы-B(3)	*LDHB*	150100

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
12p12.2-p11.2	Гипертония с брахидактилией (2)	*HTNB*	112410
12p12.2	Недостаточность печеночной гликогенсинтазы, 240600 (1)	*GYS2*	138571
12p11.2-q12	Врожденный фиброз экстраокулярных мышц, 1 (2)	*FEOM, CFEOM1, FEOM1*	135700
12q11-q13	Буллезный ихтиоз Сименса, 146800 (3)	*KRT2A, KRT2E*	600194
12q11-q13	Ладонно-подошвенная кератодермия, тип Ботния (2)	*PPKB*	600231
12q11-q14	Наследственная геморрагическая телеангиэктазия-2, 600376 (3)	*ACVRL1, ACVRLK1, ALK1, HHT2*	601284
12q12-q14	Рахит, витамин-D-резистентный, 277440 (3)	*VDR*	601769
12q13	Синдром ахалазии—аддисонизма—алакримии (2)	*AAA*	231550
12q13	Буллезный эпидермолиз простой, тип Кобнера, Доулинга—Мейра и Вебера—Коккейна, 131900, 131760, 131800 (3)	*KRT5*	148040
12q13	Гиперкератоз эпидермолитический, 113800 (3)	*KRT1*	139350
12q13	Ладонно-подошвенный гиперкератоз, неэпидермолитический (3)	*KRT1*	139350
12q13	Дистрофия роговицы Месманна, 122100 (3)	*KRT3*	148043
12q13	Монилетрикс, 158000 (3)	*KRTHB1, HB1*	602153
12q13	Монилетрикс, 158000 (3)	*KRTHB6, HB6*	601928
12q13	Врожденная миопатия (3)	*ITGA7*	600536
12q13	Врожденная пахионихия, тип Ядассона—Левандовского, 167200 (3)	*KRT6A*	148041
12q13	Синдром персистенции парамезонефральных протоков, тип II, 261550 (3)	*AMHR*	600956
12q13	Белый губчатый невус, 193900 (3)	*KRT4, CYK4*	123940

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
12q13.11-q13.2	Ахондрогенез—гипохондрогенез, тип II (3)	*COL2A1*	120140
12q13.11-q13.2	Дисплазия Книста (3)	*COL2A1*	120140
12q13.11-q13.2	SED congenita (3)	*COL2A1*	120140
12q13.11-q13.2	SMED, тип Струдвик (3)	*COL2A1*	120140
12q13.11-q13.2	Синдром Стиклера, тип I (3)	*COL2A1*	120140
12q13.11-q13.2	Синдром Вагнера, тип II (3)	*COL2A1*	120140
12q13.3	Болезнь накопления гликогена VII (3)	*PFKM*	232800
12q13.3-q15	Скапулоперонеальный синдром, миопатический тип (2)	*SPPM, SPMD*	181430
12q14	Недостаточность иммунного интерферона (1)	*IFNG*	147570
12q14	Псевдовитамин-D-зависимый рахит 1 (2)	*PDDR, VDD1*	264700
12q14	Синдром Санфилиппо, тип D (1)	*GNS, G6S*	252940
12q15	Множественный липоматоз, 151900 (2) (?)	*HMGIC, BABL, LIPO*	600698
12q21	Cornea plana врожденная рецессивная (2)	*CNA2*	217300
12q22-q23	[Гистидинемия] (1)	*HAL, HSTD*	235800
12q22-q24.1	Задержка роста с тугоухостью и умственной отсталостью (3)	*IGF1*	147440
12q22-qter	Недостаточность ацил-CoA-дегидрогеназы коротких цепей (3)	*ACADS*	201470
12q23-q24	Спинальная мышечная атрофия, врожденная, непрогрессирующая, нижних конечностей (2)	*SMAL*	600175
12q23-q24.1	Болезнь Дарье (keratosis follicularis) (2)	*DAR*	124200
12q24	Брахидактилия, тип C (2)	*BDC*	113100
12q24	Синдром кардиофациокожный, 115150 (2)	*NS1, CFC*	163950
12q24	Мевалоновая ацидурия (3)	*MVK, MVLK*	251170
12q24	Синдром Нунена-1 (2)	*NS1, CFC*	163950
12q24	Спинальная мышечная атрофия-4 (2)	*SMA4, HMN2*	158590

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
12q24	Спиноцеребеллярная атаксия-2, 183090 (3)	*ATX2, SCA2*	601517
12q24.1	Синдром Холта—Орама, 142900 (3)	*TBX5*	601620
12q24.1	Фенилкетонурия (3)	*PAH, PKU1*	261600
12q24.1	Синдром локтевой кости—молочной железы, 181450 (3)	*TBX3*	601621
12q24.1	[Гиперфенилаланинемия, мягкая] (3)	*PAH, PKU1*	261600
12q24.1-q24.31	Скапулоперонеальная мышечная атрофия, тип Новая Англия (2)	*SPSMA*	181405
12q24.2	MODY, тип 3, 600496 (3)	*TCF1, HNF1A, MODY3*	142410
12q24-qter	Тирозинемия, тип III (1)	*HPD, PPD*	276710
	Хромосома *13*		
13q11-q12	Катаракта зонулярная пульверулентная-2 (2)	*CAE2, CZP2*	601885
13q11-q12	Тугоухость аутосомно-доминантная-3, 601544 (3)	*GJB2, CX26, DFNB1*	121011
13q11-q12	Тугоухость аутосомно-рецессивная-1, 220290 (3)	*GJB2, CX26, DFNB1*	121011
13q11-q12.1	Эктодермальная дисплазия гидротическая (2)	*HED, EDH*	129500
13q12	Мышечная дистрофия поясно-конечностная, тип 2C (3)	*SGCG, LGMD2C, DMDA1, SCG3*	253700
13q12.1	Агенезия поджелудочной железы, 260370 (3)	*IPF1*	600733
13q12.2-q13	Синдром Мебиуса (2) (?)	*MBS*	157900
13q13-q14.3	Энурез ночной, 1 (2)	*ENUR1*	600631
13q14	Синдром Ригера, тип 2 (2)	*RIEG2, RGS2*	601499
13q14.1-q14.2	Ретинобластома (3)	*RB1*	180200
13q14.3-q21.1	Болезнь Вильсона—Коновалова (3)	*ATP7B, WND*	277900
13q21.1-q32	Цероидный липофусциноз, нейрональный-5, вариант позднего детского (3)	*CLN5*	256731

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
13q21-q32	Постаксиальная полидактилия, тип A2 (2)	*PAPA2*	602085
13q22	Болезнь Гиршпрунга-2, 600155 (3)	*EDNRB, HSCR2*	131244
13q31-q32	Врожденная микрокария (2)	*MCOR*	156600
13q32	Пропионовая ацидемия тип I, или pccA тип (1)	*PCCA*	232000
13q33	Мальабсорбция желчных кислот, первичная (3)	*SLC10A2, NTCP2*	601295
13q33	Пигментная ксеродерма, группа G, 278780 (3)	*ERCC5, XPG*	133530
13q34	Недостаточность фактора VII (3)	*F7*	227500
13q34	Недостаточность фактора X (3)	*F10*	227600
13q34	Синдром HHH (2) (?)	*HHH*	238970
13q34	Болезнь Огучи-2, 258100 (3)	*RHOK, RK, GRK1*	180381
13q34	Болезнь Штаргарта-2 (2)	*STGD2*	153900
	Хромосома *14*		
14q	Многоузловой зоб щитовидной железы-1 (2)	*MNG1*	138800
14q	Миопатия дистальная (2)	*MPD1*	160500
14q11.2	Врожденная ихтиозиформная эритродермия, 242100 (3)	*TGM1, ICR2, LI*	190195
14q11.2	Ихтиоз ламеллярный аутосомно-рецессивный, 242300 (3)	*TGM1, ICR2, LI*	190195
14q11.2	Лизинурическая непереносимость белка (2)	*LPI*	222700
14q11.2-q13	Окулофарингеальная мышечная дистрофия, 164300 (3)	*PAB2, PABP2*	602279
14q11.2-q13	Окулофарингеальная мышечная дистрофия, аутосомно-рецессивная, 257950 (3)	*PAB2, PABP2*	602279
14q11.2-q24.3	Спастическая параплегия-3A (2)	*SPG3A*	182600
14q12	Кардиомиопатия семейная, гипертрофическая, 1, 192600 (3)	*MYH7, CMH1*	160760
14q12	Болезнь центрального стержня, одна из форм (3) (?)	MYH7, *CMH1*	160760

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
14q12	Тугоухость аутосомно-рецессивная 5 (2)	*DFNB5*	600792
14q12-q13	Тугоухость аутосомно-доминантная 9 (2)	*DFNA9*	601369
14q12-q22	Дисплазия правого желудочка аритмогенная 3 (2)	*ARVD3*	602086
14q13	Зоб семейный, обусловленный дефектом TTF-1 (1)	*NKX2A, TTF1*	600635
14q13	Тетрамелическая зеркальная полидактилия (2) (?)	*TMIP*	135750
14q13.1	Иммунодефицит, обусловленный недостаточностью нуклеозидфосфорилазы (3)	*NP*	164050
14q21	Синдром углеводдефицитного гликопротеина, тип II, 212066 (3)	*MGAT2, CDGS2*	602616
14q21-q22	Болезнь накопления гликогена VI (3)	*PYGL*	232700
14q22.1-q22.2	Дистония, DOPA-зависимая, 128230 (3)	*GCH1*	600225
14q22.1-q22.2	Фенилкетонурия атипичная, обусловленная недостаточностью GCH1, 233910 (1)	*GCH1*	600225
14q22-q23	Fibrodysplasia ossificans progressiva, 135100 (1) (?)	*BMP4, BMP2B1*	112262
14q22-q23.2	Анемия неонатальная гемолитическая, фетальная (3)	*SPTB*	182870
14q22-q23.2	Эллиптоцитоз-3 (3)	*SPTB*	182870
14q22-q23.2	Сфероцитоз-1 (3)	*SPTB*	182870
14q23-q24	Дисплазия правого желудочка аритмогенная-1 (2)	*ARVD1*	107970
14q24	Синдром Марфана атипичный (3)	*LTBP3*	602091
14q24.3	Болезнь Альцгеймера-3 (3)	*PSEN1, AD3*	104311
14q24.3-q31	Болезнь Мачадо—Джозефа (3)	*MJD, SCA3*	109150
14q24.3-q32.1	Болезнь Краббе (3)	*GALC*	245200
14q24-qter	Катаракта передняя полярная-1 (2) (?)	*CTAA1*	115650
14q31	Болезнь Грейвса, 275000 (1)	*TSHR*	275200
14q31	Врожденный гипертиреоз (3)	*TSHR*	275200

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
14q31	Гипотиреоз без зоба, обусловленный резистентностью к TSH (3)	*TSHR*	275200
14q32	Микрофтальмия аутосомно-рецессивная (2)	*MCOP*	251600
14q32	Situs inversus viscerum (2) (?)	*SIV*	270100
14q32	Синдром Ашера, тип 1A (2)	*USH1A, USH1*	276900
14q32.1	Недостаточность альфа-1-антихимотрипсина (3)	*AACT*	107280
14q32.1	Геморрагический диатез, обусловленный антитромбином Питсбург (3)	*PI, AAT*	107400
14q32.33	Агаммаглобулинемия, 601495 (3)	*IGHM, MU*	147020
14q32.33	Комбинированная гипогаммаглобулинемия (1) (?)	*IGH@*	
14q32.33	Синдром гипериммуноглобулина G1 (2) (?)	*IGHR*	144120
14q32.33	Избирательная недостаточность IgG2 (3)	*IGHG2*	147110
	Хромосома *15*		
15q11	Синдром Прадера—Вилли (2)	*PWCR, PWS*	176270
15q11.1	Спастическая параплегия-6 (2)	*SPG6*	600363
15q11.2-q12	Альбинизм глазной аутосомно-рецессивный (3)	*OCA2, P, PED, D15S12*	203200
15q11.2-q12	Альбинизм глазо-кожный, тип II (3)	*OCA2, P, PED, D15S12*	203200
15q11-q13	Наследственная остеодистрофия Олбрайта-2 (2) (?)	*AHO2*	103581
15q11-q13	Синдром Энжельмена (3)	*UBE3A, ANCR*	601623
15q11-q13	Синдром Прадера—Вилли (2)	*ITO*	146150
15q11-q13	Спастическая параплегия-6 (2)	*NDN*	602117
15q12	Альбинизм глазной аутосомно-рецессивный (3)	*SNRPN*	182279
15q13-q15	Альбинизм глазо-кожный, тип II (3)	*ACCPN*	218000

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
15q14	Наследственная остеодистрофия Олбрайта-2 (2) (?)	*ACTC*	102540
15q14	Синдром Энжельмена (3)	*EJM1, JME*	254770
15q14	Гипомеланоз Ито (2) (?)	*CHRNA7*	118511
15q14-q15	Изовалериановая ацидемия(3)	*IVD*	243500
15q15	Катаракта врожденная (2) (?)	*SORD*	182500
15q15	Синдром Германски—Пудлак, 203300 (1) (?)	*ERB42*	177070
15q15	Сфероцитоз наследственный, японский тип (3)	*EPB42*	177070
15q15.1-q15.3	Врожденная дизэритропоэтическая анемия, тип I (2)	*CDAN1, CDA1*	224120
15q15.1-q21.1	Боковой амиотрофический склероз-5 (2)	*ALS5*	602099
15q15.1-q21.1	Мышечная дистрофия поясно-конечностная, тип 2A, 253600 (3)	*CAPN3, CANP3*	114240
15q15-q21.1	Синдром Бартера, 241200 (3)	*SLC12A1, NKCC2*	600839
15q21	Врожденная дизэритропоэтическая анемия, тип III (2)	*CDAN3, CDA3*	105600
15q21	Болезнь Гризцелли, 214450 (3)	*MYO5A, MYH12*	160777
15q21.1	Вывих хрусталика, изолированный (3)	*FBN1, MFS1*	134797
15q21.1	Семейная гинекомастия, обусловленная усилением активности ароматазы (1)	*CYP19, ARO*	107910
15q21.1	Синдром Марфана, 154700 (3)	*FBN1, MFS1*	134797
15q21.1	Синдром Шпринтцена—Гольдберга, 182212 (3)	*FBN1, MFS1*	134797
15q21.1	Вирилизация матери и плода, обусловленная недостаточностью плацентарной ароматазы (3)	*CYP19, ARO*	107910
15q21-q23	Цероидный липофусциноз нейрональный-6, вариант позднего детского (2)	*CLN6*	601780
15q21-q23	Недостаточность печеночной липазы (3)	*LIPC*	151670
15q22.1	Кардиомиопатия семейная, гипертрофическая, 3, 115196(3)	*TPM1, CMH3*	191010

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
15q22.3-q23	Синдром Барде—Бидля 4 (2)	*BBS4*	600374
15q22-qter	Синдром углеводдефицитного гликопротеина, тип Ib, 602579 (3)	*MPI, PMI1*	154550
15q23-q24	GM2-ганглиозидоз, юношеский и взрослый типы (3)	*HEXA, TSD*	272800
15q23-q24	Синдром поликистоза яичников и гиперандрогенемии (2)	*CYP11A, P450SCC*	118485
15q23-q24	Болезнь Тея—Сакса (3)	*HEXA, TSD*	272800
15q23-q25	Глутаровая ацидурия, тип IIA (1)	*ETFA, GA2*	231680
15q23-q25	Тирозинемия, тип I (3)	*FAH*	276700
15q24	Тяжелая умственная отсталость со спастичностью и тапеторетинальной дегенерацией (2)	*MRST*	602685
15q26	Пигментный ретинит аутосомно-рецессивный (3)	*RLBP1*	180090
15q26.1	Синдром Блюма (3)	*BLM, BS*	210900
15q26.1-qter	Отосклероз (2)	*OTS*	166800
	Хромосома *16*		
16p11.2	Почечная глюкозурия, 253100 (1) (?)	*SGLT2*	182381
16p12	Миопатия Броди, 601003 (3)	*ATP2A1, SERCA1*	108730
16p12.1	Цероидный липофусциноз, нейрональный-3, юношеский (3)	*CLN3, BTS*	204200
16p12.1-p11.2	Гликогеноз печеночный, аутосомный (3)	*PHKG2*	172471
16p12.3-p12.1	Пигментный ретинит-22 (2)	*RP22*	602594
16p12-q12	Судороги детские и пароксизмальный хореоатетоз (2)	*ICCA*	602066
16pter-p13.3	Синдром альфа-талассемии/умственной отсталости, тип 1 (1)	*HBHR, ATR1*	141750
16pter-p13.3	Альфа-эритремия (3)	*HBA1*	141800
16pter-p13.3	Эритроцитоз (3)	*HBA2*	141850
16pter-p13.3	Анемия с тельцами Гейнца (3)	*HBA2*	141850
16pter-p13.3	Анемия с тельцами Гейнца, альфа (3)	*HBA1*	141800

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
16pter-p13.3	Болезнь гемоглобина H (3)	*HBA2*	141850
16pter-p13.3	Гипохромная микроцитарная анемия (3)	*HBA2*	141850
16pter-p13.3	Метгемоглобинемия, альфа(3)	*HBA1*	141800
16pter-p13.3	Альфа-талассемия (3)	*HBA2*	141850
16pter-p13.3	Альфа-талассемия (3)	*HBA1*	141800
16p13-p12	Синдром Лиддля, 177200 (3)	*SCNN1B*	600760
16p13-p12	Синдром Лиддля, 177200 (3)	*SCNN1G, PHA1*	600761
16p13-p12	Псевдогипоальдостеронизм, тип I, 264350 (3)	*SCNN1B*	600760
16p13-p12	Псевдогипоальдостеронизм, тип I, 264350 (3)	*SCNN1G, PHA1*	600761
16p13.3-p13.2	Синдром углеводдефицитного гликопротеина, тип 1, 212065(3)	*PMM2, CDG1*	601785
16p13.31-p13.12	Поликистоз почек, взрослый тип I, 173900 (3)	*PKD1*	601313
16p13.3	Врожденная катаракта с микрофтальмией (2)	*CATM*	156850
16p13.3	Поликистоз почек детский, тяжелый и туберозный склероз (3)	*PKDTS*	600273
16p13.3	Синдром Рубинштейна—Тейби, 180849 (3)	*CREBBP, CBP, RSTS*	600140
16p13.3	Туберозный склероз-2 (3)	*TSC2*	191092
16p13.2-p13.1	Пигментная ксеродерма, группа F (3)	*XPF*	278760
16p13.1	Псевдоксантома эластическая (2)	*PXE, PXE1*	264800
16p13	Семейная средиземноморская лихорадка (3)	*MEFV, MEP, FMF*	249100
16p12-q21	Суставно-кожноувеальный гранулематоз (2)	*ACUG, BLAU*	186580
16p12-q13	Воспалительная болезнь толстой кишки-1 (2)	*IBD1*	266600
16q	Опухоль Вильмса, тип 3 (2)	*WT3*	194090
16q12.1	Гиподонтия аутосомно-рецессивная (2)	*HYD2*	602639
16q12.1	Синдром Таунса—Брока, 107480 (3)	*SALL1, HSAL1, TBS*	602218

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
16q12-q13	Цилиндроматоз (2)	*CYLD1, CDMT, EAC*	132700
16q12-q13.1	Недостаточность киназы фосфорилазы печени и мышц, 261750 (2) (?)	*PHKB*	172490
16q13	Синдром Гительмана (3)	*SLC12A3, NCCT, TSC*	600968
16q13-q22.1	Недостаточность карбоксиэстеразы моноцитов (1) (?)	*CES1, SES1*	114835
16q21	Синдром Барде—Бидля 2 (2)	*BBS2*	209900
16q22	Гипертензия, обусловленная избытком минералокортикоидов (3)	*HSD11B2, HSD11K*	218030
16q22	Пятнистая дистрофия роговицы (2)	*MCDC2*	217800
16q22.1	Катаракта, тип Марнер (2)	*CTM*	116800
16q22.1	Болезнь рыбьих глаз (3)	*LCAT*	245900
16q22.1	Семейный рак желудка, 137215 (3)	*CDH1, UVO*	192090
16q22.1	Болезнь Норума (3)	*LCAT*	245900
16q22.1	Спиноцеребеллярная атаксия-4 (2)	*SCA4*	600223
16q22.1-q22.3	Тирозинемия, тип II (3)	*TAT*	276600
16q22-q24	Недостаточность альдолазы А (3)	*ALDOA*	103850
16q24	Хроническая гранулематозная болезнь, обусловленная недостаточностью CYBA (3)	*CYBA*	233690
16q24	Уролитиаз, 2,8-дигидроксиаденин (3)	*APRT*	102600
16q24.1	Гигантская аксональная нейропатия-1 (2)	*GAN1, GAN*	256850
16q24.3	Анемия Фанкони, тип А (3)	*FACA, FA1, FA, FAA*	227650
16q24.3	Мукополисахаридоз IV А (3)	*GALNS, MPS4A*	253000
16q24.3	Спастическая параплегия-7 (3)	*PGN, SPG7*	602783
	Хромосома *17*		
17pter-p13	Болезнь Канавана (3)	*ASPA*	271900
17pter-p12	Синдром Бернарда—Сулье (3)	*GP1BA*	231200

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
17pter-p12	Недостаточность ингибитора плазмина (3)	*PLI*	262850
17p13-p12	Дистрофия палочек, прогрессирующая (2)	*CORD5*	600977
17p13-p12	Дистрофия палочек, прогрессирующая (2)	*CORD6*	601777
17p13.3	Лиссэнцефалия-1 (3)	*PAFAH, LIS1*	601545
17p13.3	Синдром лиссэнцефалии Миллера—Дикера (2)	*MDCR, MDS*	247200
17p13.3	Пигментный ретинит 13 (2)	*RP13*	600059
17p13.1	Синдром Ли—Фраумени (3)	*TP53*	191170
17p13	Катаракта передняя полярная-2 (2)	*CTAA2*	601202
17p13	Врожденный амавроз Лебера, тип I, 204000 (3)	*GUC2D, GUCSD, LCA1*	600179
17p13	Myasthenia gravis, семейная детская (2)	*MGI, FIMG*	254210
17p12-p11	Врожденный миастенический синдром, 601462 (3)	*CHRNB1, ACHRB*	100710
17p11.2-p11.13	Недостаточность VLCAD (3)	*ACADVL, VLCAD*	201475
17p11.2	Нейропатия Шарко—Мари—Туса-1A, 118220 (3)	*PMP22, CMT1A*	601097
17p11.2	Тугоухость аутосомно-рецессивная 3, 600316 (3)	*MYO15, DFNB3*	602666
17p11.2	Болезнь Дежерин—Сота, ассоциированная с PMP22, 145900 (3)	*PMP22, CMT1A*	601097
17p11.2	Нейропатия возвратная, с параличами от давления, 162500 (3)	*PMP22, CMT1A*	601097
17p11.2	Синдром Шегрена—Ларссона (3)	*ALDH10, SLS, FALDH*	270200
17p11.2	Синдром Смита—Маженисса (2)	*SMCR*	182290
17p	Дистрофия сосудистая, центральная, ареолярная (2)	*CACD*	215500
17p	Дистрофия палочек сетчатки 2 (2)	*RCD2*	601251
17cen-q21.3	MODY, тип 5 (3)	*TCF2, HNF2*	189907

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
17q11.2	Нейрофиброматоз, тип 1 (3)	*NF1, VRNF, WSS*	162200
17q11.2	Болезнь Ван-Бухема (2)	*VBCH*	239100
17q11.2	Синдром Уотсона, 193520 (3)	*NF1, VRNF, WSS*	162200
17q11-q12	Врожденная катаракта, зонулярная с помутнением швов (2)	*CCZS*	600881
17q11-q12	Мышечная дистрофия пояс-но-конечностная, тип 2G(2)	*LGMD2G*	601954
17q11-qter	Буллезный эпидермолиз с атрезией пилоруса, 226730 (3)	*ITGB4*	147557
17q12	Дистрофия роговицы Миссманна, 122100 (3)	*KRT12*	601687
17q12-q21	Epidermolysis bullosa simplex, Кобнера, типы Долинг—Мейра и Вебера—Коккейна 131900, 131760, 131800 (3)	*KRT14*	148066
17q12-q21	Epidermolysis bullosa simplex, рецессивный, 601001 (3)	*KRT14*	148066
17q12-q21	Ладонно-подошвенная кератодермия эпидермолитическая (3)	*KRT9, EPPK*	144200
17q12-q21	Ладонно-подошвенная кератодермия неэпидермолитическая, 600962 (3)	*KRT16*	148067
17q12-q21	Pachyonychia congenita, тип Джексона—Лаурела, 167210(3)	*KRT17, PCHC1*	148069
17q12-q21	Pachyonychia congenita, тип Ядассона—Левандовского 167200 (3)	*KRT16*	148067
17q12-q21	Опухоль Вильмса, тип 4 (2)	*WT4*	601363
17q12-q21.33	Адхалинопатия первичная (1)	*SGCA, ADL, DAG2, LGMD2D*	600119
17q12-q21.33	Мышечная дистрофия дюшенно-подобная, тип 2 (3)	*SGCA, ADL, DAG2, LGMD2D*	600119
17q21	Недостаточность ацетил-CoA-карбоксилазы (1)	*ACAC, ACC*	200350
17q21	Рак молочной железы-1 (3)	*BRCA1*	113705
17q21	Болезнь накопления гликогена I (3)	*G6PT*	232200

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
17q21	Рак яичника (3)	*BRCA1*	113705
17q21	Паркинсонизм-деменция с палидопонтонигральной дегенерацией (2)	*PPND*	168610
17q21	Синдром Санфилиппо, тип B (3)	*NAGLU*	252920
17q21.1	Деменция фронтотемпоральная с паркинсонизмом, 601630 (3)	*MAPT, MTBT1, DDPAC, MSTD*	157140
17q21.3	Нейробластома (3)	*NME1, NM23*	156490
17q21.31-q22.05	Синдром Элерса—Данлоса, тип VIIA1, 130060 (3)	*COL1A1*	120150
17q21.31-q22.05	Osteogenesis imperfecta, 4 клинические формы, 166200, 166210, 259420, 166220 (3)	*COL1A1*	120150
17q21.31-q22.05	Остеопороз идиопатический, 166710 (3)	*COL1A1*	120150
17q21.32	Тромбастения Гланцмана, тип A (3)	*ITGA2B, GP2B, CD41B*	273800
17q21.32	Тромбастения Гланцмана, тип B (3)	*ITGB3, GP3A*	173470
17q21.32	Тромбопения неонатальная аллоиммунная (1)	*ITGA2B, GP2B, CD41B*	273800
17q21.3-q22	Волосозубокостный синдром, 190320 (3)	*DLX3, TDO*	600525
17q21-q22	Гиперкератоз эпидермолитический, 113800 (3)	*KRT10*	148080
17q21-q22	Глиоз семейный прогрессирующий субкортикальный (2)	*GPSC*	221820
17q21-q22	Гемолитическая анемия, обусловленная дефектом полосы 3 (3)	*SLC4A1, AE1, EPB3*	109270
17q21-q22	Псевдогипоальдостеронизм, тип II (2)	*PHA2B*	601844
17q21-q22	Почечно-канальцевый ацидоз, дистальный, 179800 (3)	*SLC4A1, AE1, EPB3*	109270
17q21-q22	Наследственный сфероцитоз (3)	*SLC4A1, AE1, EPB3*	109270

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
17q21-q22	Симфалангизм проксимальный (2)	*SYM1*	185800
17q21-q22	Белый губчатый невус, 193900 (3)	*KRT13*	148065
17q21-q24	Синдром Меккеля (2)	*MKS, MES*	249000
17q21-q24	Карликовость Mulibrey (2)	*MUL*	253250
17q22	Пигментный ретинит-17 (2)	*RP17*	600852
17q22-q24	Изолированная недостаточность гормона роста, обусловленная отсутствием этого гормона или его неактивностью (3)	*GH1, GHN*	139250
17q23.1	Недостаточность миелопероксидазы (3)	*MPO*	254600
17q23.1-q25.3	Периодический гиперкалиемический паралич (3)	*SCN4A, HYPP, NACIA*	170500
17q23.1-q25.3	Миотония врожденная атипичная ацетазоламидчувствительная (3)	*SCN4A, HYPP, NAC1A*	170500
17q23.1-q25.3	Врожденная парамиотония 168300 (3)	*SCN4A, HYPP, NAC1A*	170500
17q24	Катаракта голубая, тип 1 (2)	*CCA1*	115660
17q24	Недостаточность галактокиназы и катаракта (3)	*GALK1*	230200
17q24	Тилоз и рак пищевода (2)	*TOC, TEC*	148500
17q24.3-q25.1	Кампомелическая дисплазия с аутосомно-противоположным полом (3)	*SOX9, CMD1, SRA1*	114290
17q24-q25	Невралгическая амиотрофия с поражением плечевого сплетения (2)	*NAPB*	162100
17q25	Адренолейкодистрофия псевдонеонатальная (2)	*ACOX*	264470
17q25	Синдром Рассела—Сильвера (2)	*RSS*	180860
17q25.2-q25.3	Болезнь накопления гликогена II (3)	*GAA*	232300
17q25.3	Синдром Санфилиппо, тип А (3)	*MPS3A, SFMD*	252900

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
	Хромосома *18*		
18p11.32	Лейомиомы наследственные множественные, кожные(2)(?)	*MCL*	150800
18p11.3	Голопрозэнцефалия-4 (2)	*HPE4*	142946
18p11.2	Недостаточность глюкокортикоидов, обусловленная невосприимчивостью к АКТГ (1)	*MC2R*	202200
18p	Торсионная дистония-7 (2)	*DYT7*	602124
18q11.2	Буллезный эпидермолиз, тип Герлитца (3)	*LAMA3*	600805
18q11.2-q12.1	Амилоидная нейропатия семейная, несколько аллельных типов (3)	*TTR, PALB*	176300
18q11.2-q12.1	Амилоидоз сенильный системный (3)	*TTR, PALB*	176300
18q11.2-q12.1	Синдром карпального туннеля семейный (3)	*TTR, PALB*	176300
18q11-q12	Синдром семейного рака Линча II (2) (?)	*LCFS2*	114400
18q11-q12	Болезнь Нимана—Пика, тип С (3)	*NPC1, NPC*	257220
18q11-q12	Болезнь Нимана—Пика, тип D, 257250 (2)	*NPC1,NPC*	257220
18q21	Холестаз доброкачественный, 243300 (3)	*FIC1, BRIC, PFIC1*	602397
18q21	Холестаз прогрессирующий внутрипеченочный-1, 211600 (3)	*FIC1, BRIC, PFIC1*	602397
18q21.1-q21.3	Дистрофия сетчатки палочко-колбочковая-1 (2)	*CORD1, CRD1*	600624
18q21.1-q22	Семейный остеолиз прогрессирующий (2)	*OFE, FEO*	174810
18q21.3	Карнозинемия (2)	*CNSN*	212200
18q21.3	Протопорфирия эритропоэтическая (3)	*FECH, FCE*	177000
18q21.3	Протопорфирия эритропоэтическая, рецессивная, с печеночной недостаточностью (3)	*FECH, FCE*	177000
18q21.3-q22	Комбинированная недостаточность факторов V и VIII, 227300 (3)	*LMAN1, ERGIC53, F5F8D, MCFD1*	601567

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
18q21-q22	Болезнь Педжета-2 (2)	*PDB2*	602080
18q22.1	Синдром Туретта (2) (?)	*GTS*	137580
18q23	Метгемоглобинемия, обусловленная недостаточностью цитохрома b5 (3)	*CYB5*	250790
	Хромосома *19*		
19p13.3-p13.2	С3-недостаточность (3)	*C3*	120700
19p13.3-p13.2	Синдром персистенции парамезонефральных протоков, тип I, 261550 (3)	*AMH, MIF*	600957
19p13.3-p13.2	[Семейный эритроцитоз], 133100 (3)	*EPOR*	133171
19p13.3	Кровоточивость, обусловленная недостаточностью рецептора тромбоксана A2 (3)	*TBXA2R*	188070
19p13.3	Мозжечковая атаксия, тип Кайман (2)	*ATCAY, CLAC*	601238
19p13.3	Фебрильные судороги, семейные, 2 (2)	*FEB2*	602477
19p13.3	Недостаточность фукозилтрансферазы-6 (3)	*FUT6*	136836
19p13.3	Гипокальцийурическая гиперкальциемия, тип II (2)	*HHC2, FHH2*	145981
19p13.3	Мышечная дистрофия с окаймленными вакуолями (2)	*MDRV*	601846
19p13.3	Синдром Пейца—Егерса, 175200 (3)	*STK11, PJS, LKB1*	602216
19p13.2-p13.1	Мозжечковая артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, 125310 (3)	*NOTCH3, CADASIL, CASIL*	600276
19p13.2-p13.1	Гиперхолестеринемия семейная (3)	*LDLR, FHC*	143890
19p13.2-p12	Врожденный гипотиреоз, 274400 (3)	*SLC5A5, NIS*	601843
19p13.2	Сахарный диабет инсулинрезистентный и acanthosis nigricans (3)	*INSR*	147670
19p13.2	Глутаровая ацидурия, тип I (3)	*GCDH*	231670
19p13.2	Лепречаунизм (3)	*INSR*	147670
19p13.2	Синдром Рабсона—Менденхалла (3)	*INSR*	147670

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
19p13.1	Множественная эпифизарная дисплазия 1, 132400 (3)	*COMP, EDM1, MED, PSACH*	600310
19p13.1	Псевдоахондроплазия, 177170 (3)	*COMP, EDM1, MED, PSACH*	600310
19p13.1	SCID, аутосомно-рецессивный, Т-негативный/В-позитивный тип (3)	*JAK3*	600173
19p13	Изолированная мозжечковая атаксия (3)	*CACNA1A, CACNL1A4, SCA6*	601011
19p13	Эпизодическая атаксия, тип 2, 108500 (3)	*CACNA1A, CACNL1A4, SCA6*	601011
19p13	Гемиплегическая мигрень семейная, 141500 (3)	*CACNA1A, CACNL1A4, SCA6*	601011
19p13	Спиноцеребеллярная атаксия-6, 183086 (3)	*CACNA1A, CACNL1A4, SCA6*	601011
19p	Множественные экзостозы, тип 3 (2)	*EXT3*	600209
19cen-q13.2	Болезнь Альцгеймера-2 с поздним началом (2)	*AD2*	104310
19cen-q13.11	Недостаточность пролидазы (3)	*PEPD*	170100
19cen-q12	Альфа-маннозидоз (3)	*MANB*	248500
19q	Доброкачественные семейные детские судороги (2)	*BFIC*	601764
19q13	Анемия Даймонда—Блекфана (2)	*DBA*	205900
19q13	Тугоухость аутосомно-доминантная 4 (2)	*DFNA4*	600652
19q13.1	Болезнь центрального стержня, 117000 (3)	*RYR1, MHS, CCO*	180901
19q13.1	Цистинурия, тип III (2)	*CSNU3*	600918
19q13.1	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью глюкозофосфатизомеразы (3)	*GPI*	172400

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
19q13.1	Водянка плода, одна из форм (1)	*GPI*	172400
19q13.1	Врожденный нефроз-1, финский тип, 256300 (3)	*NPHN, NPHS1*	602716
19q13.1	Поликистозная липомембранозная остеодисплазия со склерозирующей лейкоэнцефалопатией (2)	*PLOSL*	221770
19q13.1-q13.2	Болезнь, при которой моча имеет запах кленового сиропа, тип Ia (3)	*BCKDHA, MSUD1*	248600
19q13.2	Гиперлипопротеинемия, тип III (3)	*APOE*	107741
19q13.2	Гиперлипопротеинемия, тип Ib (3)	*APOC2*	207750
19q13.2-q13.3	3-метилглутаконовая ацидурия, тип III (2)	*MGA3*	258501
19q13.2-q13.3	Недостаточность ДНК-лигазы (3)	*LIG1*	126391
19q13.2-q13.3	Блокада сердца прогрессирующая, семейная, тип I (2)	*HB1, PFHB1*	113900
19q13.2-q13.3	Миотоническая дистрофия (3)	*DMPK, DM, DMK*	160900
19q13.2-q13.3	Пигментная ксеродерма, группа D, 278730 (3)	*ERCC2, EM9*	126340
19q13.3	Дистрофия сетчатки палочко-колбочковая-2, 120970 (3)	*CRX, CORD2, CRD*	602225
19q13.3	Глутаровая ацидурия, тип IIB (3)	*ETFB*	130410
19q13.3	Врожденный амавроз Лебера, тип III (3)	*CRX, CORD2, CRD*	602225
19q13.32	Гипогонадизм гипергонадотропный (3)	*LHB*	152780
19q13.32	Мужской псевдогермафродитизм, обусловленный недостаточностью ЛГ (1) (?)	*LHB*	152780
19q13.3-q13.4	Синдром гиперферритинемии — катаракты, 600886 (3)	*FTL*	134790
19q13.4	Кардиомиопатия семейная, гипертрофическая (3)	*TNNI3*	191044

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
19q13.4	Пигментный ретинит (2)	*RP11*	600138
	Хромосома *20*		
20p11.2	Церебральная амилоидная ангиопатия (3)	*CST3*	105150
20p11.2	Тромбофилия, обусловленная недостаточностью тромбомодулина (3)	*THBD, THRM*	188040
20p11.2-q11.2	Врожденная наследственная эндотелиальная дистрофия роговицы (2)	*CHED*	121700
20p11.2-q11.2	Дистрофия роговицы, задняя, полиморфная (2)	*PPCD, PPD*	122000
20p12	Синдром Аладжилла, 118450 (3)	*JAG1, ACS, AHD*	601920
20p12	Fibrodysplasia ossificans progressiva (1) (?)	*BMP2, BMP2A*	112261
20p12	Синдром МакКьюсика—Кауфмана (2)	*HMCS, KMS, MKS*	236700
20p13-p12.3	Нейродегенерация с отложением в мозге железа (2)	*NBIA1*	234200
20pter-p12	Инсомния, фатальная, семейная (3)	*PRNP, PRIP*	176640
20pter-p12	Болезнь Крейтцфельда—Якоба, 123400 (3)	*PRNP, PRIP*	176640
20pter-p12	Болезнь Герстманна—Штраусслера, 137440 (3)	*PRNP, PRIP*	176640
20q11.2	5-оксопролинурия, 266130 (3)	*GSS, GSHS*	601002
20q11.2	Акромезомелическая дисплазия, тип Хантера—Томпсона, 201250 (3)	*CDMP1*	601146
20q11.2	Брахидактилия, тип С, 113100 (3)	*CDMP1*	601146
20q11.2	Хондродисплазия, тип Гребе, 200700 (3)	*CDMP1*	601146
20q11.2	Врожденная дизэритропоэтическая анемия, тип II (2)	*CDAN2, HEMPAS*	224100
20q11.2	Гигантизм, обусловленный гиперсекрецией GHRF (1)	*GHRF*	139190
20q11.2	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью глутатионсинтетазы, 231900 (3)	*GSS, GSHS*	601002

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
20q11.2	Изолированная недостаточность гормона роста, обусловленная GHRF (1) (?)	*GHRF*	139190
20q12-q13.1	MODY, тип 1, 125850 (3)	*TCF14, HNF4A, MODY1*	600281
20q13.1	Галактосиалидоз (3)	*PPGB, GSL, NGBE, GLB2, CTSA*	256540
20q13.11	Гемолитическая анемия, обусловленная избытком ADA (1)	*ADA*	102700
20q13.11	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, обусловленный недостаточностью аденозиндезаминазы (3)	*ADA*	102700
20q13.2	Фиброзная дисплазия МакКуна—Олбрайта, 174800 (3)	*GNAS1, GNAS, GPSA*	139320
20q13.2	Псевдогипопаратиреоз, тип Ia, 103580 (3)	*GNAS1, GNAS, GPSA*	139320
20q13.2-q13.3	Эпилепсия неонатальная, доброкачественная, тип 1, 121200 (3)	*CHRNA4, EBN1*	118504
20q13.2-q13.3	Эпилепсия, ноктурнальная, лобных долей, 600513(3)	*CHRNA4, EBN1*	118504
20q13.2-q13.3	Синдром Шаха—Ваарденбурга, 277580 (3)	*EDN3*	131242
20q13.3	Эпилепсия, доброкачественная неонатальная, тип 1, 121200 (3)	*KCNQ2, EBN1*	602235
20q13.31	Гипогликемия, обусловленная недостаточностью PCK1 (1) (?)	*PCK1*	261680
	Хромосома *21*		
21q21	Недостаточность энтерокиназы (1)	*PRSS7, ENTK*	226200
21q21	Синдром Ашера, тип IE (2)	*USH1E*	602097
21q21.3-q22.05	Болезнь Альцгеймера-1, ассоциированная с APP (3)	*APP, AAA, CVAP, AD1*	104760
21q21.3-q22.05	Амилоидоз цереброартериальный, голландский тип (3)	*APP, AAA, CVAP, AD1*	104760

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
21q22.1	Боковой амиотрофический склероз, обусловленный недостаточностью супероксиддисмутазы, 105400 (3)	*SOD1, ALS1*	147450
21q22.1	Множественная недостаточность карбоксилаз, биотинчувствительная (3)	*HLCS, HCS*	253270
21q22.1-q22.2	Синдром Джервелла и Ланге—Нильсена, 220400 (3)	*KCNE1*	176261
21q22.1-q22.2	Дефект тромбоцитов, семейный, ассоциирующийся со злокачественными опухолями миелоидной ткани (2)	*FPDMM*	601399
21q22.3	Аутоиммунная полигландулярная болезнь, тип I (3)	*AIRE, APECED*	240300
21q22.3	Миопатия Бетлема, 158810 (3)	*COL6A1*	120220
21q22.3	Миопатия Бетлема, 158810 (3)	*COL6A2*	120240
21q22.3	Катаракта врожденная аутосомно-доминантная (3)	*CRYAA, CRYA1*	123580
21q22.3	Тугоухость, аутосомно-рецессивная, 8 (2)	*DFNB8*	601072
21q22.3	Синдром Дауна (1)	*DCR, DSCR*	190685
21q22.3	Эпилепсия прогрессирующая миоклоническая 1, 254800 (3)	*CSTB, STFB, EPM1*	601145
21q22.3	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью фосфофруктокиназы (1)	*PFKL*	171860
21q22.3	Голопрозэнцефалия-1 (2)	*HPE1*	236100
21q22.3	Гомоцистинурия, B6-зависимая и независимая (3)	*CBS*	236200
21q22.3	Синдром Кноблоха (2)	*KNO, KS*	267750
21q22.3	Дефект адгезии лейкоцитов, 116920 (3)	*ITGB2, CD 18, LCAMB, LAD*	600065
	Хромосома *22*		
22q11	Синдром кошачьего глаза (2)	*CECR, CES*	115470
22q11	Конотрункальные аномалии (2) (?)	*CTHM*	217095
22q11	Синдром ДиДжорджи (2)	*DGCR, DCS, VCF*	188400
22q11	Болезнь Канзаки (3)	*NAGA*	104170

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
22q11	NAGA-недостаточность, умеренная (3)	*NAGA*	104170
22q11	Болезнь Шиндлера (3)	*NAGA*	104170
22q11	Тромбофилия, обусловленная недостаточностью кофактора гепарина II (3)	*HCF2, HC2*	142360
22q11	Велокардиофациальный синдром, 192430 (2)	*DGCR, DCS, VCF*	188400
22q11.1-q11.2	Глутатионурия (1)	*GGT1, GTG*	231950
22q11.2	Синдром Бернарда—Сулье, тип B (2)	*GP1BB*	138720
22q11.2	Гиперпролинемия, тип 1 (1)	*PRODH*	239500
22q11.2	Синдром Опитца G,тип II (2)	*OGS2, BBBG2, GBBB2*	145410
22q11.2-q12.2	Катаракта голубая, тип 2, 601547 (3)	*CRYB2*	123620
22q11.2-qter	Недостаточность транскобаламина II (3)	*TCN2, TC2*	275350
22q12.1-q13.2	Дистрофия глазного дна Сорсби, 136900 (3)	*TIMP3, SFD*	188826
22q12.2	Нейрофиброматоз, тип 2 (3)	*NF2*	101000
22q12.2-q13.1	Протеиноз легочных альвеол, 265120 (3)	*CSF2RB*	138981
22q12-q13	Болезнь Гиршпрунга, одна из форм (2) (?)	*DOM*	601669
22q13	Синдром Ваарденбурга—Шаха, 277580 (3)	*SOX10, WS4*	602229
22q13.1	Недостаточность аденилсукциназы (1)	*ADSL*	103050
22q13.1	Аутизм сукцинилпуринемический (3)	*ADSL*	103050
22q13.1	Мальабсорбция глюкозы/галактозы (3)	*SLC5A1, SGLT1*	182380
22q13.31-qter	Метахроматическая лейкодистрофия (3)	*ARSA*	250100
22q13.31-qter	Метгемоглобинемия, тип I (3)	*DIA1*	250800
22q13.31-qter	Метгемоглобинемия, тип II (3)	*DIA1*	250800
22q13-qter	Мужская стерильность, обусловленная недостаточностью акрозина (2) (?)	*ACR*	102480

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
	Хромосома *X*		
Xpter-p22.32	Мезомелическая дисплазия, 249700 (3)	*SHOX, GCFX, SS, PHOG*	312865
Xpter-p22.32	Дисхондроотеоз Лери—Вейля, 127300 (3)	*SHOX, GCFX, SS, PHOG*	312865
Xpter-p22.32	Низкий рост, идиопатический, семейный (3)	*SHOX, GCFX, SS, PHOG*	312865
Xp22-p21	Синдром Партингтона II (2)	*PDR*	301220
Xp22.3-p22.2	Рото-лице-пальцевой синдром 1 (2)	*OFD1*	311200
Xp22.3-p22.1	Несовершенный амелогенез (3)	*AMELX, AMG, AIH1, AMGX*	301200
Xp22.3-p21.3	Умственная отсталость, *X*-сцепленная 29 (2)	*MRX29*	300077
Xp22.3-p21.1	Синдром N, 310465 (1) (?)	*POLA*	312040
Xp22.3-p21.1	Синдром Ненси—Хорана (2)	*NHS*	302350
Xp22.32	Ихтиоз, *X*-сцепленный (3)	*STS, ARSC1, SSDD*	308100
Xp22.32	Недостаточность плацентарной стероидной сульфатазы (3)	*STS, ARSC1, SSDD*	308100
Xp22.31	Фокальная гипоплазия кожи (2)	*DHOF, FODH*	305600
Xp22.31	Микрофтальмия с линейными кожными дефектами (2)	*MLS, MIDAS*	309801
Xp22.31	Микрофтальмия, аплазия кожи и склерокорнеа (2)	*MLS, MIDAS*	309801
XP22.3	Точечная хондродисплазия, *X*-сцепленная, 302940 (3)	*ARSE, CDPX1, CDPXR*	302950
Xp22.3	Синдром Калльманна (3)	*KALI, KMS, ADMLX*	308700
Xp22.3	Глазной альбинизм с нейросенсорной тугоухостью (2)	*OASD*	300650
Xp22.3	Глазной альбинизм, тип Нетлешипа—Фолса (3)	*OA1*	300500
Xp22.2-p22.13	Keratosis follicularis spinulosa decalvans (2)	*KFSD*	308800

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
Xp22.2-p22.1	Синдром Коффина—Лоури, 303600 (3)	*RPS6KA3, RSK2*	300075
Xp22.2-p22.1	Гликогеноз, *X*-сцепленный, печеночный тип I (3)	*PHKA2, PHK*	306000
Xp22.2-p22.1	Гликогеноз, *X*-сцепленный, печеночный тип II (3)	*PHKA2, PHK*	306000
Xp22.2-p22.1	Гипофосфатемия наследственная (3)	*PHEX, HYP, HPDR1*	307800
Xp22.2-p22.1	Умственная отсталость, *X*-сцепленная, синдромальная-1, с дистоническими движениями, атаксией и судорогами (2)	*PRTS, MRXS1*	309510
Xp22.2-p22.1	Недостаточность пируватдегидрогеназы (3)	*PDHA1, PHE 1A*	312170
Xp22.2-p22.1	Ретиношизис (3)	*RS*	312700
Xp22.2-p22.1	Спондилоэпифизарная дисплазия, замедленная (2)	*SEDL, SEDT*	313400
Xp22.2	Нейропатия Шарко—Мари—Туса, *X*-сцепленная-2, рецессивная (2)	*CMTX2*	302801
Xp22.2	Гетероцеллюлярная наследственная персистенция фетального гемоглобина, швейцарский тип (2)	*FCPX, FCP*	305435
Xp22.13-p22.11	Пигментный ретинит-15 (2)	*RP15*	300029
Xp22.11-p21.2	Гонадный дисгенез, *XY*-женский тип (2)	*GDXY, TDFX, SRVX*	306100
Xp22.1	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (3)	*PIGA*	311770
Xp22	Агаммаглобулинемия, тип 2, *X*-сцепленная (2)	*AGMX2, XLA2, IMD6*	300310
Xp22	Синдром Айкарди (2)	*AIC*	304050
Xp22	Краниофронтоназальная дисплазия (2)	*CFND*	304110
Xp22	Тугоухость, *X*-сцепленная 6, нейросенсорная (2)	*DFN6*	300066
Xp22	Умственная отсталость, *X*-сцепленная 1, несиндромальная (2)	*MRX1*	309530
Xp22	Синдром Опитца G, тип I (3)	*MID1, OGS1, BBBG1, GBBB1, OSX*	300000

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
Xp21-q13	Умственная отсталость, *X*-сцепленная 9 (2)	*MRX9*	309549
Xp21.3-p21.2	Врожденная гиперплазия надпочечников с гипогонадотропным гипогонадизмом (3)	*AHC, DAX1, AHX*	300200
Xp21.3-p21.2	Недостаточность глицеролкиназы (3)	*GK*	307030
Xp21.3-p21.2	Пигментный ретинит-6 (2) (?)	*RP6*	312612
Xp21.3	Псевдогермафродитизм, мужской (3)	*DSS*	300018
Xp21.2	Мышечная дистрофия Беккера (3)	*DMD, BMD*	310200
Xp21.2	Тугоухость, *X*-сцепленная-4, врожденная нейросенсорная (2)	*DFN4*	300030
Xp21.2	Мышечная дистрофия Дюшенна (3)	*DMD, BMD*	310200
Xp21.1-q22	Умственная отсталость, *X*-сцепленная, синдромальная-6, с гинекомастией и ожирением (2)	*WTS, MRXS6*	309585
Xp21.1	Хроническая гранулематозная болезнь, *X*-сцепленная (3)	*CYBB, CGD*	306400
Xp21.1	Недостаточность орнитинтранскарбамилазы (3)	*OTC*	311250
Xp21.1	Пигментный ретинит-3 (3)	*RP3*	312610
Xp21	Крипторхизм (2) (?)	*GTD*	306190
Xp21	Недостаточность гонадотропина (2) (?)	*GTD*	306190
Xp21	Умственная отсталость, тип Снайдера—Робинсона (2)	*SRS, MRSR*	309583
Xp11-q21.3	Умственная отсталость, *X*-сцепленная, синдромальная-3, со спастической диплегией (2)	*SHS, MRXS3*	309470
Xp11-q21	Умственная отсталость, *X*-сцепленная *20* (2)	*MRX20*	300047
Xp11-q21	Умственная отсталость, *X*-сцепленная, синдромальная-2, с дисморфизмом и атрофией мозга (2)	*PRS, MRXS2*	309610
Xp11.4-p11.3	Ночная слепота, врожденная, стационарная, тип 1 (2)	*CSNB1*	310500

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
Xp11.4-p11.23	Глазной альбинизм, тип Форзиуса—Эриксона (2)	*AIED, OA2*	300600
Xp11.4-p11.23	Недостаточность пропердина, *X*-сцепленная (3)	*PFC, PFD*	312060
Xp11.4-p11.21	Атрофия зрительных нервов, *X*-сцепленная (2)	*OPA2*	311050
Xp11.4-p11.2	Синдром Ренпеннинга-1 (2)	*RENS1, MRXS8*	309500
Xp11.4	Экссудативная витреоретинопатия, *X*-сцепленная, 305390 (3)	*NDP, ND*	310600
Xp11.4	Болезнь Норри (3)	*NDP, ND*	310600
Xp11.3-q13.3	Умственная отсталость *X*-сцепленная *14* (2)	MRX14	300062
Xp11.3-q11.2	Артрогрипоз, *X*-сцепленный (спинальная мышечная атрофия, детская, *X*-сцепленная) (2)	*AMCX1*	301830
Xp11.3	Прогрессирующая дистрофия колбочек, *X*-сцепленная, 1 (2)	*COD1, PCDX*	304020
Xp11.3	Пигментный ретинит-2 (2)	*RP2*	312600
Xp11.23-p11.22	Тромбоцитопения, *X*-сцепленная, 313900 (3)	*WAS, IMD2, THC*	301000
Xp11.23-p11.22	Синдром Вискотта—Олдрича (3)	*WAS, IMD2, THC*	301000
Xp11.23	Синдром Бруннера (3)	*MAOA*	309850
Xp11.23	Ночная слепота, врожденная стационарная, *X*-сцепленная, неполная, 300071 (3)	*CACNA1F*	300110
Xp11.23	Ночная слепота, врожденная, стационарная, тип 2 (2)	*CSNB2*	300071
Xp11.22	Болезнь Дента, хлорный канал-5, 300009 (3)	*CLCN5, CLCK2, NPHL2, DENTS*	300008
Xp11.22	Гипофосфатемия, тип III (3)	*CLCN5, CLCK2, NPHL2, DENTS*	300008
Xp11.22	Протеинурия белков с низкой молекулярной массой и гиперкальцийурическим нефрокальцинозом (3)	*CLCN5, CLCK2, NPHL2, DENTS*	300008

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
Xp11.21	Синдром Арскога—Скотта (3)	*FGD1, FGDY, AAS*	305400
Xp11.21	Анемия сидеробластическая/гипохромная (3)	*ALAS2, ASB, ANH1*	301300
Xp11.21	Incontinentia pigmenti, спорадическая (2)	*IP1, IP*	308300
Xp11	Умственная отсталость, *X*-сцепленная, неспецифическая с афазией (2) (?)	*MRXA*	309545
Xp	Катаракта врожденная, тотальная (2) (?)	*CCT*	302200
Xp	Синдром Ретта (2) (?)	*RTT, RTS*	312750
Xp	Спинальная мышечная атрофия, *X*-сцепленная летальная, детская (2)	*SMAX2*	300021
Xq11-q12	Нечувствительность к действию андрогенов, несколько форм (3)	*AR, DHTR, TFM, SBMA, KD*	313700
Xq11-q12	Рак молочной железы у мужчин с синдромом Рейфенштейна (3)	*AR, DHTR, TFM, SBMA, KD*	313700
Xq11-q12	Промежностная гипоспадия (3)	*AR, DHTR, TFM, SBMA, KD*	313700
Xq11-q12	Спинальная и бульбарная мышечная атрофия, тип Кеннеди, 313200 (3)	*AR, DHTR, TFM, SBMA, KD*	313700
Xq12	Умственная отсталость, *X*-сцепленная, 60 (3)	*OPHN1*	300127
Xq12.2-q13.1	Ангидротическая эктодермальная дисплазия (2)	*EDA, HED*	305100
Xq12-q13	Cutis laxa, неонатальная (3)	*ATP7A, MNK, MK, OHS*	300011
Xq12-q13	Болезнь Менкеса, 309400 (3)	*ATP7A,* MNK, MK, OHS	300011
Xq12-q13	Синдром затылочного рога, 304150 (3)	*ATP7A, MNK, MK, OHS*	300011
Xq12-q21.31	FG-синдром (2)	*FGS1*	305450
Xq13	Синдром альфа-талассемии/умственной отсталости, тип 2, 301040 (3)	*ATRX, RAD54, XH2, ATR2*	300032

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
Xq13	Анемия сидеробластическая со спиноцеребеллярной атаксией (2) (?)	*ASAT*	301310
Xq13	Комбинированный иммунодефицит, *X*-сцепленный, умеренный, 312863 (3)	*IL2RG, SCIDX1, SCIDX, IMD4*	308380
Xq13	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью фосфоглицераткиназы (3)	*PGK1, PGKA*	311800
Xq13	Синдром Юберга—Марсиди, 309590 (3)	*ATRX, RAD54, XH2, ATR2*	300032
Xq13	Мышечный тип гликогеноза (3)	*PHKA1*	311870
Xq13	Миоглобинурия/гемолиз, обусловленные недостаточностью фосфоглицераткиназы (3)	*PGK1, PGKA*	311800
Xq13	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, *X*-сцепленный, 300400 (3)	*IL2RG, SCIDX1, SCIDX, IMD4*	308380
Xq13.1	Нейропатия Шарко—Мари—Туса, *X*-сцепленная-1, 302800 (3)	*GJB1, CX32, CMTX1*	304040
Xq13.1	Торзионная дистония-3 с паркинсонизмом, филиппинский тип (2)	*DYT3*	314250
Xq13.1	Синдром Шерешевского (1)	*RPS4X, CCG2, SCAR*	312760
Xq13-q21	Синдром Викера—Вольфа (2)	*WWS*	314580
Xq13-q22	Умственная отсталость, *X*-сцепленная, синдромальная-4 с врожденными контрактурами с особенностями дерматоглифики (2)	*MCS, MRXS4*	309605
Xq21	Синдром Аллана—Херндона (2)	*AHDS*	309600
Xq21.1	Тугоухость *X*-сцепленная 3, кондуктивная, с фиксацией стремечка, 304400 (3)	*POU3F4, DFN3*	300039
Xq21.2	Хориоидеремия (3)	*CHM, TCD*	303100

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
Xq21.22-q24	Атаксия летальная *X*-сцепленная с тугоухостью и слепотой (2)	*ARTS*	301835
Xq21.3	Расщелина неба, *X*-сцепленная (2)	*CPX*	303400
Xq21.3-q22	Агаммаглобулинемия, тип 1, *X*-сцепленная (3)	*BTK, AGMX1, IMD1, XLA, AT*	300300
Xq21.3-q22	Мегакорнеа, *X*-сцепленная (2)	*MGC1, MGCN*	309300
Xq21.3-q22	Гипогаммаглобулинемия и изолированная недостаточность гормона роста, 307200 (3) (?)	*BTK, AGMX1, IMD1, XLA, AT*	300300
Xq22	Синдром Альпорта, 301050 (3)	*COL4A5, ATS, ASLN*	303630
Xq22	Тугоухость, *X*-сцепленная 1, прогрессирующая (3)	*DFN1, DDP, MTS*	304700
Xq22	Тугоухость, *X*-сцепленная 2, перцептивная, врожденная (2)	*DFN2*	304500
Xq22	Эпилепсия семейная, ограниченная, с умственной отсталостью (2)	*EFMR*	300088
Xq22	Болезнь Фабри (3)	*GLA*	301500
Xq22	Синдром Йенсена, 311150 (3)	*DFN1, DDP, MTS*	304700
Xq22	Лейомиоматоз диффузный и синдром Альпорта (3)	*COL4A6*	303631
Xq22	Синдром лейомиоматоза и нефропатии, 308940 (1)	*COL4A5, ATS, ASLN*	303630
Xq22	Синдром Мора—Транебьерга (3)	*DFN1, DDP, MTS*	304700
Xq22	Болезнь Пелицеуса—Мерцбахера (3)	*PLP, PMD*	312080
Xq22	Спастическая параплегия, 312920 (3)	*PLP, PMD*	312080
Xq22.3-q23	Лиссэнцефалия, *X*-сцепленная (2)	*LISX*	300067
Xq22.3-q23	Лиссэнцефалия, *X*-сцепленная, 300067 (3)	*DCX, DBCN*	300121

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
Xq22-q24	Зоб, обусловленный недостаточностью пирофосфатсинтетазы (3)	*PRPS1*	311850
Xq22-q28	Несовершенный амелогенез-3, гипопластический тип (2) (?)	*AIH3*	301201
Xq23-q24	Умственная отсталость, *X*-сцепленная *23*, неспецифическая (2)	*MRX23*	300046
Xq24-q27	Синдром Базекса (2)	*BZX*	301845
Xq24-q27.1	Гипертрихоз, врожденный, генерализованный (2)	*HTC2, HCG, COH*	307150
Xq24-q27.1	Умственная отсталость с изолированной недостаточностью гормона роста (2)	*MRGH*	300123
Xq25	Лимфопролиферативный синдром, *X*-сцепленный (2)	*LYP, IMD5, XLP, XLPD*	308240
Xq25-q26	Пангипопитуитаризм, *X*-сцепленный (2)	*PHP, GHDX, PHPX*	312000
Xq25-q26.1	Торакоабдоминальный синдром (2)	*TAS*	313850
Xq25-q27	Умственная отсталость, *X*-сцепленная, синдромальная-5 с аномалией Денди—Уолкера, судорогами (2)	*PCS, MRXS5*	304340
Xq26	Синдром Густавсона	*GUST*	309555
Xq26	Иммунодефицит, *X*-сцепленный с гипер-IgM (3)	*CD40LG, HIGM1, IGM*	308230
Xq26	Синдром дизморфии Симпсона, 312870 (3)	*GPC3, SDYS, SGB*	300037
Xq26	Порок развития — расщелина кисти/стопы, тип 2 (2)	*SHFM2, SHFD2*	313350
Xq26.1	Синдром Лове (3)	*OCRL, LOCK, OCRL1*	309000
Xq26.2	Гетеротаксия, *X*-сцепленная, висцеральная (3)	*ZIC3, HTX1, HTX*	306955
Xq26.3-q27.1	Синдром альбинизма—тугоухости (2)	*ADFN, ALDS*	300700
Xq26-q27	Синдром Борьесона—Форсмана—Лемана (2)	*BFLS*	301900

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
Xq26-q27	Гипотиреоз, *X*-сцепленный (2)	*HPT, HPTX, HYPX*	307700
Xq26-q27.2	Зоб, ассоциирующийся с уровнем ГФРТ (3)	*HPRT*	308000
Xq26-q27.2	Синдром Леша—Найяна (3)	*HPRT*	308000
Xq26-qter	Нейроиммунологический синдром Вуда (2)	*INDX*	300076
Xq27	Дистрофия колбочек, прогрессирующая, *X*-сцепленная, 2 (2)	*COD2*	300085
Xq27.1-q27.2	Гемофилия В (3)	*F9, HEMB*	306900
Xq27.3	Синдром ломкой хромосомы *X* (3)	*FMR1, FRAXA*	309550
Xq27-q28	Анофтальмия-1 (2) (?)	*ANOP1*	301590
Xq28	Адренолейкодистрофия (3)	*ALD*	300100
Xq28	Адреномиелонейропатия (3)	*ALD*	300100
Xq28	Гетеротопия семейная, узловая (2)	*NHBP*	300049
Xq28	Синдром Барта (3)	*TAZ, EFE2, BTHS, CMD3A*	302060
Xq28	Болезнь глаз Борнхольма (2)	*MYP1, BED*	310460
Xq28	Кардиомиопатия, *X*-сцепленная, дилатационная, 300069 (3)	*TAZ, EFE2, BTHS, CMD3A*	302060
Xq28	Точечная хондродисплазия, *X*-сцепленная, доминантная (2)	*CDPX2, CPXD, CPX*	302960
Xq28	Цветовая слепота к синему цвету, монохроматическая (3)	*CBBM, BCM*	303700
Xq28	Цветовая слепота, дейтановая (3)	*GCP, CBD*	303800
Xq28	Цветовая слепота, протановая (3)	*RCP, CBP*	303900
Xq28	Дискератоз врожденный-1, 305000 (3)	*DKC1, DKC*	300126
Xq28	Мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса (3)	*EMD, EDMD*	310300
Xq28	Фавизм (3)	*G6PD, G6PD1*	305900
Xq28	Недостаточность Г-6-ФД (3)	*G6PD, G6PD1*	305900

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)*	Ген(ы)	№ в OMIM
Xq28	Кривошея, келоиды, криптофтальм и почечная дисплазия (2)	*TKC, TKCR*	314300
Xq28	Гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью Г-6-ФД (3)	*G6PD, G6PD1*	305900
Xq28	Гемофилия А (3)	*F8C, HEMA*	306700
Xq28	Гидроцефалия, обусловленная стенозом водопровода мозга 307000 (3)	*L1CAM, CAML1, HSAS1*	308840
Xq28	Incontinentia pigmenti, семейная (2)	*IP2*	308310
Xq28	Кишечная псевдообструкция, нейрональная, *X*-сцепленная (2)	*IPOX, CIIPX*	300048
Xq28	Синдром больших пальцев рук и умственной отсталости, 303350 (3)	*L1CAM, CAML1, HSAS1*	308840
Xq28	Умственная отсталость с психозами, пирамидными знаками и макроорхизмом (2)	*PPMX*	300055
Xq28	Умственная отсталость, *X*-сцепленная, неспецифическая, 309541 (3)	*RABGD1A*	300104
Xq28	Умственная отсталость, *X*-сцепленная, тип FRAXE (3)	*FRAXE, FMR2, MRX2*	309548
Xq28	Умственная отсталость, *X*-сцепленная, тип FRAXF (3)	*FRAXF*	300031
Xq28	Умственная отсталость и скелетная дисплазия (2)	*MRSD, CHRS*	309620
Xq28	Мукополисахаридоз II (3)	*IDS, MPS2, SIDS*	309900
Xq28	Миопия-1 (2)	*MYP1, BED*	310460
Xq28	Миотубулярная миопатия, *X*-сцепленная (3)	*MTM1, MTMX*	310400
Xq28	Отопалатодигитальный синдром, тип I (2)	*OPD1*	311300
Xq28	Спастическая параплегия, 312900 (3)	*L1CAM, CAML1, HSAS1*	308840

Продолжение табл. 9.1

Цитогенетическая локализация	Заболевание (иногда № в OMIM, если он отличен от номера в OMIM для гена, вызывающего заболевание)	Ген(ы)	№ в OMIM
Xq28	Синдром паркинсонизма—умственной отсталости Вайсмана (2)	*WSN, BGMR*	311510
	Хромосома *Y*		
Yp11.3	Дисгенезия гонад, тип XY (3)	*TDF, SRY*	480000
Yq11	Синдром «только клетки Сертоли» (1) (?)	*AZF1, SP3*	415000
Yq11	Синдром «только клетки Сертоли» (1) (?)	*DAZ*	400003

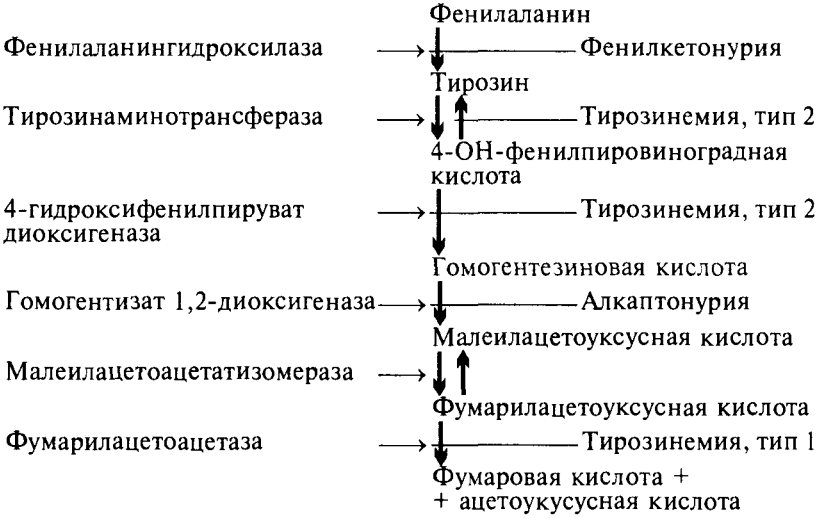
9.5. МУТАЦИИ ГЕНОВ КАК ИНСТРУМЕНТ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ СЛОЖНЫХ ПРИЗНАКОВ

Генетика является мощным инструментом рассечения любых, в том числе сложных фенотипических, признаков на отдельные геноконтролируемые этапы. Может быть это лучше всего это видно на примере генетического контроля одного из путей метаболизма — пути обмена фенилаланина (схема 9.1).

Фенилаланин в результате серии ферментативных реакций превращается в норме в фумаровую и ацетоуксусную кислоты, которые далее метаболизируются. Во время первой реакции происходит превращение фенилаланина в тирозин при участии фенилаланингидроксилазы. При наследственной недостаточности этого фермента развивается тяжелое наследственное заболевание фенилкетонурия, при этом уровень фенилаланина в крови больных резко повышен, а тирозина, напротив, снижен. В следующей реакции тирозин должен превращаться при участии тирозинаминотрансферазы в 4-ОН-фенилпировиноградную кислоту. Наследственная недостаточность этого фермента обусловливает развитие тирозинемии типа 2 и т.д.

Из приведенного примера ясно видно, что мутации отдельных генов, контролирующих синтез ферментов, позволяют выявить звенья последовательного процесса превращения фенилаланина. Таким образом, наследственное изменение гена — мутация обусловливает снижение активности соответствующего фермента или даже приводит к прекращению его синтеза, а если этот фермент является ключевым в метаболизме того либо иного соединения, то дальнейшее превраще-

Схема 9.1. **Метаболизм фенилаланина и его нарушений** (модифицировано из Mitchell G.A., Lambert M., Tanguay R.M., Hypertyrosinemia. В кн. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds.), 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995. Рис.28.1).



ние соединения прекращается, а оно само начинает накапливаться, обусловливая иногда токсический эффект. Теоретически так могут быть обнаружены все ферментозависимые реакции на пути превращения любого метаболита через мутации генов, контролирующих синтез соответствующих ферментов. Важно при этом подчеркнуть, что генетический подход предполагает наличие мутаций в генах, имеющих отношение к тому или иному метаболизму.

Анализ генконтролируемых событий для изучения последовательности их осуществления и взаимозависимости был успешно применен не только к метаболическим путям, но и некоторым физиологическим реакциям. Примером может служить система свертывания крови, представленная на схеме 9.2. Из схемы 9.2 следует, что свертывание крови запускается активированием фактора X свертывания крови за счет либо внешнего, либо внутреннего пути активации. «Внешний» путь активации представляет собой комплекс, состоящий из активированного фактора VII свертывания крови, тканевого фактора, белка GLA матрикса и фосфолипидов. Мутации в гене фактора VII, который картирован, как и ген фактора X в *13q34*, приводят к его неспособности активировать фактор X и проявляются кровоточивостью. Сходным образом наследственная недостаточность факторов VIII и IX

Схема 9.2. **Свертывание крови.**

Крупные точки поставлены у тех белков, мутации в генах которых приводят к их наследственной недостаточности и возникновению синдрома повышенной кровоточивости. Перечеркнуты блокирующиеся в результате наследственных дефектов белков отдельные этапы свертывания крови. Буква «а», стоящая у соответствующего фактора, означает его активированное состояние. Видно, что практически для всех основных белков, участвующих в свертывании крови, известны неактивные мутантные вариаиты, что позволяет установить последовательность реакций свертывания крови.

свертывания крови, являющихся частью комплекса активации фактора X «внутреннего» пути, также блокирует активацию фактора X. Наследственная недостаточность факторов VIII и IX свертывания крови проявляется соответственно гемофилией А и В. Фактор X теряет также способность к активации из-за наличия мутаций в гене этого фактора. Наследственная недостаточность фактора X наследуется как аутосомно-рецессивный признак и проявляется эпистаксисом, гемартрозами, гематурией и другими признаками нарушения свертываемости крови.

В норме активированные факторы X и V активируют превращение протромбина в тромбин. Мутации в гене фактора X и фактора V (недостаточность фактора V наследуется как аутосомно-рецессивный признак и проявляется повышенной

кровоточивостью) блокируют этот процесс. Кроме того, известна наследственная недостаточность протромбина, наследующаяся аутосомно-доминантно, при которой нарушается активация протромбина при нормальном содержании факторов X и V.

Протромбин, превращаясь в тромбин, активирует фибриноген и фактор XIII свертывания. Этот процесс блокируется при врожденной афибриногенемии, которая может быть обусловлена мутациями в любом из 3 генов фибриногена (альфа, бета и гамма) и которая наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Фактор XIII не может активироваться тромбином, когда есть мутации в гене субъединицы А или гене субъединицы В этого фактора. Мутации в генах фибриногенов, а также генах фактора XIII сопровождаются повышенной кровоточивостью, наиболее выраженной при врожденной гипофибриногенемии, когда кровь вообще теряет способность к свертыванию.

Таким образом, анализ мутаций в генах белков, участвующих в системе свертывания крови, способствовал расшифровке последовательности событий, которые приводят в конечном счете к образованию сгустка крови и прекращению кровотечения.

На схеме 9.2 показано также, что тромбин может активировать ингибиторы свертывания, представленные белками С и S. Процесс ингибиции свертывания является достаточно сложным, мы не будем здесь касаться его деталей, но заметим, что мутации его отдельных компонентов оказались столь же важными в расшифровке последовательности реакций ингибиции свертывания, как и для процесса свертывания крови.

Мутации генов как инструмент для изучения генетического контроля и молекулярных основ различных признаков и процессов, протекающих в живых организмах, в настоящее время широко используют в самых разных биологических и медицинских дисциплинах. Например, так выглядит список генов, влияющих на поддержание нормальных функций сетчатки (табл. 9.2).

Из табл. 9.2 следует, что к 2002 г. был уже известен 131 ген, мутации в котором специфически нарушают функцию сетчатки. Из них 82 гена, т.е. более половины, уже были клонированы в ходе выполнения программы «Геном человека». Термин «*клонирование*» означает, что ген картирован, специальными приемами выделен, изучена его структура. Клонирование гена означает также, что известен белок, синтез которого контролируется соответствующим геном.

Приводим табл. 9.3, в которой суммированы данные по идентифицированным генам, вызывающим дегенерацию фоторецепторов, полученные только за 2 последних года.

Таблица 9.2. **Гены, обусловливающие поражение сетчатки (модифицированно из: Daiger S.P., Sullivan L.S., Rossiter B.J.F. Cloned and/or mapped human genes causing retinal degeneration or related diseases. http://utsph.sph.uth.tmc.edu/www/utsph/RetNet/ home.htm)**

Заболевание	Число генов	Число клонированных генов
Синдром Барде—Бидла, аутосомно-рецессивный	6	3
Дистрофия палочек и колбочек, аутосомно-доминантная	7	3
Дистрофия палочек и колбочек, аутосомно-рецессивная	2	0
Дистрофия колбочек или колбочек и палочек, *X*-сцепленная	1	0
Врожденная стационарная ночная слепота, аутосомно-доминантная	1	1
Врожденная стационарная ночная слепота, аутосомно-рецессивная	2	2
Врожденная стационарная ночная слепота, *X*-сцепленная	2	2
Врожденный амавроз Лебера, аутосомно-рецессивный	6	4
Макулярная дегенерация, аутосомно-доминантная	8	4
Макулярная дегенерация, аутосомно-рецессивная	1	1
Болезнь развивающегося глаза—сетчатки, аутосомно-доминантная	1	0
Атрофия зрительного нерва, аутосомно-доминантная	2	1
Атрофия зрительного нерва, *X*-сцепленная	1	0
Пигментный ретинит, аутосомно-доминантный	12	10
Пигментный ретинит, аутосомно-рецессивный	15	10
Пигментный ретинит, *X*-сцепленный	5	2
Синдромальная или системная ретинопатия, аутосомно-доминантная	3	2
Синдромальная или системная ретинопатия, аутосомно-рецессивная	12	8
Синдромальная или системная ретинопатия, *X*-сцепленная	2	1
Синдром Ашера, аутосомно-рецессивный	10	6
Ретинопатия, аутосомно-доминантная	8	3
Ретинопатия, аутосомно-рецессивная	10	7
Ретинопатия, митохондриальная	5	5
Ретинопатия, *X*-сцепленная	9	7
Всего	131	82

Таблица 9.3. **Гены, ассоциирующие с прогрессирующей дегенерацией фоторецепторов (из: Clarke G., Heon E., McInnes R.R. Recent advances in the molecular basis of inherited photoreceptor degeneration. Clin. Genet., 2000, 57, 313—329, модифицировано)**

Заболевание	Локус заболевания	Картированные гены	Белки, функция
Аутосомно-доминантные формы пигментного ретинита	*RP1*	RP1 (8q11-q13)	Белок с неизвестной функцией, регулирует уровень оксигенации
	CORD6	RETGC-1 (17p13)	Специфическая для палочек и колбочек гуанилатциклаза, необходимая для восстановления нормального уровня cGMP после световой стимуляции
	RP27	NRL (14q11.2)	Обеспечивает транскрипцию родопсина и других генов сетчатки
Аутосомно-рецессивные формы пигментного ретинита	*RP19*	ABCR (1p21)	Белок для транспорта метаболитов в наружном сегменте палочек
	RP14	TULP1 (6p21)	Функция белка не ясна
	arRP	SAG (2q37.1)	Аррестин или S-антиген
	RP12	CRB1 (1q31)	Белок, возможно определяющий взаимодействие между клетками
		RPE65 (1p31)	Белок, необходимый для образования 11-цис-витамина А. Мутации обусловливают примерно 2 % АР ПР и 16 % врожденного амавроза Лебера
X-сцепленные формы пигментного ретинита	*RP3*	RPGR (Xp21)	Регулятор ГТФазы
	RP2	RP2 (Xp11/2)	Гомология с кофактором С, вовлеченным в складывание бета-тубулина
Дистрофии палочек и колбочек	*ADCA2*	SCA7 (3p13)	
Колбочко-палочковые, или колбочковые дистрофии	*CORD2*	CRX (19q13.3)	Фоторецептор-специфический транскрипционный фактор
	ADCD, COD3	GUCA1A (6P21.1)	Белок активатор гуанилатциклазы
Врожденный амавроз Лебера	*LCA1, CORD6*	RETGC-1 (17p13)	Ретиноспецифическая гуанилатциклаза
	LCA3	CRX (19q13.3)	Фоторецепторный транскрипционный фактор

Продолжение табл. 9.3

Заболевание	Локус заболевания	Картированные гены	Белки, функция
	LCA2, RP20	RPE65 (1p31)	Точная функция неизвестна
Синдром Ашера	*USH1B*	MYO7A	Миозин
	USH2A	USH2A (1q41)	Новый белок, сходный с ламининами
Макулярная дистрофия Беста	*BMD*	Vmd2 или BMD (11q13)	Бестрафин, белок с неизвестной функцией, возможно участвует в транспорте или процессинге липидов

Из табл. 9.3 следует, что в последнее время было идентифицировано около 20 генов, мутации в которых приводят к дегенерации фоторецепторов. Функция многих белков, контролируемых этими генами, остается не вполне ясной, некоторые белки являются структурными или транспортными, другие участвуют в фототрансдукции.

Механизм *фототрансдукции* в настоящее время представляется уже достаточно сложным процессом, в котором участвует большое количество белков. Фотоны захватываются опсинами (родопсин в палочках и опсин в колбочках), для чего в структуре опсинов существуют фоточувствительные хромофоры (11-цис-ретинальдегид). Фотоактивация начинается с абсорбции фотона рентинальдегидом, который, превращаясь в транс-форму, делает родопсин каталитически активным. Активная форма родопсина взаимодействует с трансдуцином. Родопсин также катализирует превращение гуанозиндифосфата в гуанозинтрифосфат на альфа-субъединице трансдуцина, что приводит к активации последней. Молекула родопсина может активировать образование нескольких сотен молекул активированного альфа-трансдуцина. Альфа-трансдуцин активирует фосфодиэстеразу с высвобождением ее альфа- и бета-активных субъединиц. Высвободившись, эти субъединицы катализируют гидролиз циклического гуанозинмонофосфата до 5'-гуанозинмонофосфата. Уменьшение уровня внутриклеточного цГМФ приводит к закрытию ионных каналов, снижению внутриклеточного содержания Ca^{2+}. Выброс положительных ионов гиперполяризует фоторецептор, закрывает Ca^{2+}-каналы синапса и уменьшает высвобождение нейротрансмиттера глутамата. Возвращение фоторецептора в темновое состояние требует выключения ферментативного каскада и восстановления внутриклеточного уровня цГМФ. Родопсин инактивируется АТФ-зависимым фосфорилировани-

ем с помощью родопсинкиназы. Затем фосфорилированный родопсин связывается с аррестином, что приводит к прекращению его взаимодействия с трансдуцином. Уменьшение уровня внутриклеточного Ca^{2+} активирует белок, являющийся активатором гуанилатциклазы, последняя обеспечивает превращение ГТФ в цГМФ; цГМФ способствует открытию ионных каналов и деполяризации фоторецептора.

В приведенном схематическом описании процесса трансдукции легко увидеть аналогию с метаболическими цепями, и так же как в случае наследственных метаболических заболеваний, наследственные болезни сетчатки проявляют отдельные генконтролируемые этапы сложного процесса фототрансдукции. Как следует из данных приведенных выше таблиц, некоторые наследственные болезни сетчатки связаны с мутациями в генах, кодирующих белки фотоактивации. Так, мутации в гене родопсина вызывают доминантную и рецессивную форму пигментного ретинита и стационарную ночную слепоту, мутации в гене фосфодиэстеразы — рецессивную форму пигментного ретинита и стационарную ночную слепоту, мутации в гене альфа-субъединицы цГМФ-контролируемого канала — рецессивную форму пигментного ретинита, а мутации в гене альфа-трансдуцина — стационарную ночную слепоту.

Сходным образом обстоит дело и с наследственными болезнями сетчатки, обусловленными мутациями в генах, кодирующих белки, которые необходимы для возвращения фоторецептора в темновое состояние: мутации в гене родопсинкиназы обусловливают стационарную ночную слепоту, в гене гуанилатциклазы — врожденный амавроз Лебера и дистрофию палочек и колбочек, в гене аррестина — стационарную ночную слепоту, а в гене белка-активатора гуанилатциклазы — аутосомно-доминантную дистрофию колбочек. Таким образом, для перечисленных выше генов, вызывающих прогрессирующую дегенерацию фоторецепторов сетчатки, общим исходным звеном в развитии заболевания является *нарушение фототрансдукции*, однако непонятно, каким образом это приводит к развитию других клинических проявлений этих заболеваний (в частности, к дегенерации фоторецепторов), как мутации в одном гене могут обусловливать разные по клинике заболевания и, напротив, как мутации в разных генах обусловливают заболевания с практически одинаковыми клиническими проявлениями. Из табл. 9.3, кроме того, следует, что аналогичные по клинике заболевания дают мутации в генах, не имеющих непосредственного отношения к процессу фототрансдукции. Функция значительного числа белков, контролируемых генами и участвующих в обеспечении нормальной функции сетчатки, остается непонятной. Это означает, что наши представления о физиологии световосприятия все еще остаются неполными и требуют коррекции.

9.6. СОЗДАНИЕ МОДЕЛЕЙ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА С ПОМОЩЬЮ ТРАНСГЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Изучение патогенеза наследственной патологии у человека, особенно когда эта патология является врожденной, было бы невозможным, если бы для этих целей не использовали лабораторных животных, прежде всего мышей. Генетика мышей — один из наиболее развитых разделов генетики млекопитающих. В настоящее время заканчивается секвенс генома мыши. У мышей создано очень большое число мутантных линий, и многие мутации у мыши по своим проявлениям аналогичны мутациям, приводящим к развитию наследственных заболеваний человека. Эти мутантные линии мышей эффективно используют как модели для изучения механизма действия мутантных генов человека. Созданы инбредные линии мышей, моделирующие многие наследственные болезни обмена веществ, а также наследственные синдромы, скелетные, глазные и другие наследственные болезни.

Методы генетической инженерии с середины 70-х годов прошлого века стали применять для получения трансгенных животных. Эти методы основываются на введении чужеродных генов в клетки зародышевой линии. Принципиальная схема получения трансгенных животных заключается в микроинъекции ДНК в ядро либо зародышевой клетки, либо недифференцированной клетки очень раннего эмбриона.

Чаще всего в качестве объекта для введения чужеродного гена используют мужской пронуклеус оплодотворенного яйца. Мужской пронуклеус представляет собой достаточно крупную структуру, образованную головкой сперматозоида и расположенную недалеко от поверхности оплодотворенной яйцеклетки. Чужеродный ген инъецируют в ядро пронуклеуса и инкорпорируют в геном пронуклеуса за счет его собственных ферментов рекомбинации. Теперь чужеродный ген будет наследоваться всеми клетками эмбриона, в том числе клетками зародышевого пути. Обычно чужеродный ген встраивается в геном случайно (эктопически). В результате он может экспрессироваться не в той ткани, в которой он экспрессируется в норме, или не в нужное время, или вовсе не экспрессироваться. Однако эти трудности можно преодолеть созданием соответствующих конструкций и прежде всего подбором соответствующего промотора. Вместо оплодотворенной яйцеклетки для получения трансгенных животных можно использовать клетки из ранней бластулы, сохраняющие тотипотентность. Эти клетки способны расти в культуре in vitro, что облегчает процедуры введения чужеродной ДНК и отбора тех клеток, в ядро которых эта ДНК встроилась. Для отбора во

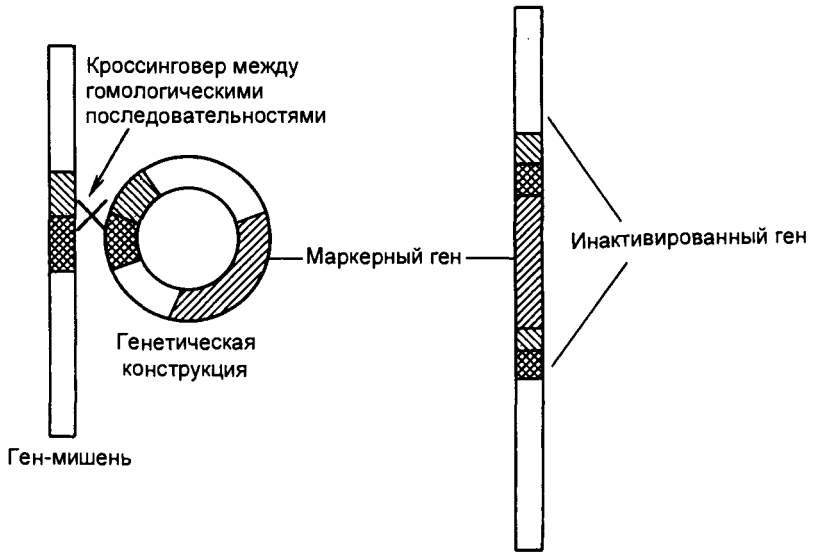


Рис. 9.4. Направленное разрушение гена для создания трансгенного животного.

Клетки бластулы трансфицируются вектором, содержащим маркерный ген, фланкируемый последовательностями, которые гомологичны последовательностям инактивируемого гена хозяина. В результате рекомбинации маркерный ген вставляется в последовательность гена хозяина и инактивирует его.

вводимую генетическую конструкцию, кроме интересующего исследователя гена, может быть добавлен ген резистентности к подходящему лекарству. После введения необходимой генетической конструкции в культивируемые клетки бластулы последние можно вернуть в эмбрион, находящийся на стадии бластоцисты, где они будут участвовать в продолжении нормального развития. В результате получается мозаичный организм, в котором мозаичными могут быть и клетки зародышевого пути. Скрещивая таких особей, можно получить линию животных гетеро- и гомозиготных по введенному чужеродному гену.

Действуя сходным образом, можно ввести генетическую конструкцию, которая направленно может разрушить интересующий исследователя ген (нокаутный ген), а затем получить линию животных с инактивированным геном. Для этого конструкция должна содержать маркерный ген, лигированный с двух концов последовательностями, гомологичными последовательностям гена, который необходимо разрушить или инактивировать. В результате рекомбинаций между гомологичными последовательностями гена и конструкции маркер-

ный ген вставляется в ген хозяина, который необходимо инактивировать, и, таким образом, он нарушает его структуру (рис. 9.4).

Трансгенных животных наиболее эффективно используют для изучения функции гена и патогенеза соответствующего наследственного заболевания, т.е. в той области, которая получила название *функциональной геномики.*

Установление точной локализации генов наследственных болезней является одной из наиболее важных задач медицинской генетики, так как ее решение позволяет создать метод диагностики для соответствующего наследственного заболевания. Эта задача может быть решена различными способами. Классическим методом установления локализации и взаимного расположения генов наследственных болезней является анализ сцепления. Этот метод предусматривает выявление случаев совместного наследования определенного варианта полиморфного гена и заболевания в семьях, что предполагает расположение полиморфного гена и гена заболевания в одной хромосоме. Для установления сцепления используют метод, основанный на максимально правдоподобной оценке частоты рекомбинаций (θ). Такая оценка базируется на относительной вероятности (P_R) наличия сцепления между изучаемыми локусами в каждой конкретной семье. P_R рассчитывают как отношение вероятностей сцепления изучаемых локусов в данной семье с разной частотой рекомбинаций между этими локусами ($\theta = 0$ до 0,5) к вероятности, что в этой семье нет сцепления по изучаемым локусам и, следовательно, $\theta = 0{,}5$. Для удобства P_R часто выражают через логарифм. Log_{10} этой относительной вероятности называют логарифмом шансов (log of odds), или значением логарифма шансов (lod score). Считают, что сцепление между локусами установлено, когда сумма логарифмов шансов для исследованных семей окажется равной 3 или более. Логарифм шансов, равный 3, означает, что сцепление в 1000 раз более вероятно, чем его отсутствие. Напротив, при значении логарифма шансов, равном —2, сцепление между локусами в 100 раз менее вероятно, чем его отсутствие, и может быть отвергнуто. Полагают, что 1 % рекомбинаций соответствует расстоянию 1 см.

Использование сцепления для установления локализации генов наследственных болезней стало эффективным после обнаружения различных ДНК-полиморфизмов, таких как ПДРФ, VNTR-полиморфизм, полиморфизм микросателлитных повторов и т.д., обладающих высокой информативной ценностью.

Разработаны также разнообразные методы физического картирования генов наследственных болезней, в том числе картирование генов с помощью хромосомных мутаций, картирование с помощью гибридизации in situ, картирование с помощью гибридизации соматических клеток и др. К началу 2002 г. картировано более 1500 генов наследственных болезней.

После того как ген наследственного заболевания картирован в определенном месте хромосомы, возникают условия для его выделения, клонирования и изучения тонкой структуры, а также поиска в нем мутаций, ответственных за развитие наследственного заболевания. В результате реализации программы «Геном человека» происходит определенная эволюция в методах, которые используют для этих целей, и метод позиционного клонирования генов все больше уступает место методам идентификации генов по их положению в геноме.

Для изучения патогенеза наследственной патологии у человека, особенно когда эта патология является врожденной, применяют лабораторных животных, прежде всего мышей, у которых найдено или специально получено большое число мутаций, сходных по своим проявлениям с мутациями, вызывающими наследственные болезни у человека.

Методы генетической инженерии с середины 70-х годов прошлого века стали использовать для получения трансгенных животных. Эти методы основываются на введении чужеродных генов в клетки зародышевой линии с последующим получением животных, в геном которых включен чужеродный ген. Нередко вводят генетическую конструкцию, которая направленно разрушает интересующий исследователя ген (нокаутный ген), а затем получают линию животных (чаще всего мышей) с инактивированным геном. Таким образом удается достаточно точно установить, какие структуры и функции у трансгенного животного повреждаются в результате полного выключения какого-то гена.

Глава 10 МЕДИЦИНСКАЯ ПОПУЛЯЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА

Название главы означает, что основное внимание в ней будет обращено на поведение популяции генов наследственных болезней. Во всем остальном медицинская популяционная генетика ничем не отличается от популяционной генетики человека.

До сих пор мы рассматривали вопросы, которые имели отношение к наследованию генов и хромосом в семьях. Однако и индивидуумы, и семьи составляют и являются частью более крупных сообществ, которые называют *популяциями*. Характерными признаками популяции являются то, что она существует более или менее продолжительное время, исчисляемое поколениями; внутри популяции браки заключаются более или менее случайно.

Основная проблема, которую изучает популяционная генетика, это поведение генов в популяции: остаются ли частоты генов неизмененными в чреде поколений или меняются, и что является причиной постоянства или, напротив, изменения частот генов в популяциях.

10.1. РАВНОВЕСИЕ ХАРДИ—ВЕЙНБЕРГА

В 1908 г. английский математик Г.Х.Харди и немецкий врач В.Вейнберг независимо друг от друга сформулировали один из основополагающих принципов популяционной генетики, который можно выразить следующим образом: *в большой свободно скрещивающейся популяции* (здесь употребляется термин «скрещивание», так как принцип пригоден для популяций любых многоклеточных организмов), *в которой нет миграций и отбора, а частота мутаций постоянная, частоты генотипов остаются постоянными в чреде поколений.*

Допустим, что мы обследовали на наличие аллелей A и a какого-либо гена всех индивидуумов в популяции. Пусть частота аллеля A составила p, а аллеля a — q, тогда $p + q = 1$. При случайном заключении браков в такой популяции частоты разных генотипов должны быть следующими (табл. 10.1).

Теперь представим себе, что в следующем поколении браки также заключаются случайно, тогда частоты различных типов браков могут быть представлены следующим образом (табл. 10.2).

Частоты генотипов потомства от таких браков будут равны (табл. 10.3).

Таблица 10.1. **Частота различных генотипов в популяции**

		Мужские гаметы	
		A(p)	*a(q)*
Женские гаметы	*A(p)*	$AA(p^2)$	$Aa(pq)$
	a(q)	$Aa(pq)$	$aa(q^2)$

Таблица 10.2. **Частота различных генотипов в популяции**

		Частота генотипов мужчин		
		$AA(p^2)$	$Aa(2pq)$	$Aa(q^2)$
Частота генотипов женщин	$AA(p^2)$	p^4	$2p^3q$	p^2q^2
	$Aa(2pq)$	$2p^3q$	$4p^2q^2$	$2pq^3$
	$Aa(q^2)$	p^2q^2	$2pq^3$	q^4

Таблица 10.3. **Частота потомства с генотипами**

Тип брака	Частота	*AA*	*Aa*	*aa*
AA×AA	p^4	p^4	—	—
AA×Aa	$4p^3q$	$2p^3q$	$2p3q$	—
Aa×Aa	$4p^2q^2$	p^2q^2	$2p^2q^2$	p^2q^2
AA×aa	$2p^2q^2$	—	$2p^2q^2$	—
aa×aa	$4pq^3$	—	$2pq^3$	$2pq^3$
aa×aa	q^4	—	—	q^4

Если суммировать частоты генотипов во 2-м поколении, то окажется, что они остались такими же, как у их родителей: $AA - p^2$, $Aa - 2pq$ и $aa - q^2$.

Многие популяции человека (особенно сельские) не отвечают требованиям, необходимым для выполнения правила Харди—Вейнберга, но тем не менее, как показывают многочисленные исследования, равновесие частот генотипов в них все равно выполняется. Из этого следует, что можно рассчитать ожидаемые частоты генотипов, зная только некоторые из них. Чаще всего этим пользуются, когда имеют дело с рецессивными заболеваниями и известна только частота рецессивного заболевания в популяции. Поскольку частота рецессивных гомозигот равна q^2, то частота гена рецессивного заболевания будет составлять $\sqrt{q^2} = q$, частота доминантного

аллеля — $1-q$, а частота гетерозигот — $2(1-q)q$[1]. Исходя из равновесия Харди—Вейнберга, можно рассчитать также ожидаемые частоты различных типов браков и фенотипов детей от таких браков, когда интересующий исследователя фенотип определяется двумя аллелями одного гена[2].

Надо отметить, что для аутосомных генов равновесие Харди—Вейнберга устанавливается за одно поколение в том случае, когда оно было по каким-то причинам нарушено. Для генов, сцепленных с хромосомой *X*, для достижения равновесия генных частот после его нарушения требуется значительно большее число поколений.

Теперь мы последовательно рассмотрим факторы, которые могут влиять на генетическую структуру популяций (под генетической структурой популяций в первую очередь понимают частоты генов и генотипов, свойственные данной популяции). Мы начнем это рассмотрение с инбридинга как одного из наиболее важных факторов для медицинской генетики.

10.2. ИНБРИДИНГ

Инбридинг является частным случаем ассортативных браков. Под *ассортативными браками* понимают такие браки, в которых супруги выбирают друг друга по каким-либо фенотипи-

---

[1]Приведем пример. Частота фенилкетонурии во многих странах Западной Европы близка к 1:10 000. Следовательно, частота гена фенилкетонурии равна $q=0{,}01$, частота нормального аллеля составляет тогда $p=0{,}99$, а частота гетерозигот — приблизительно 2 %.

[2]Продолжим пример фенилкетонурии. Частота браков между гомозиготами по нормальному аллелю должна составить p^4, или $0{,}98^2=0{,}96$, частота браков между гетерозиготами и гомозиготами по нормальному аллелю должна составить $4p^3q$, или 0,039, частота браков между гетерозиготами по гену фенилкетонурии должна составить $4p^2q^2$, или 0,000392. Больные фенилкетонурией обычно страдают тяжелой умственной отсталостью, нередко наблюдают также эписиндром, поэтому даже если они доживают до репродуктивного возраста, то в брак не вступают. Следовательно, в популяции не наблюдаются браки между нормальными гомозиготами и больными (частота $2p^2q^2$, или 0,000196), между гетерозиготами и больными (частота $4pq^3$, или 0,00000396) и, конечно, между больными (частота q^4, или 0,0000001). Поскольку частота трех последних типов браков очень мала, то их отсутствие практически не скажется на частоте остальных трех типов браков. Далее можно рассчитать частоту потомства, гомозиготного по нормальному аллелю. Она будет равна $p^2(p+q)^2$, или p^2. Частота гетерозигот будет, однако, несколько ниже ожидаемой частоты $(2pq) - 2p^2q$, так как в популяции отсутствуют три типа браков. Наконец, частота гомозигот по гену фенилкетонурии, которые будут появляться только в браках гетерозигот, составит p^2q^2, т.е. тоже будет ниже ожидаемой (не 1:10 000, а 1:10 183). Внешне результат выглядит несколько отличным от ожидаемого в случае равновесия Харди—Вейнберга, но это противоречие разрешится, когда мы рассмотрим раздел «Мутационный процесс в популяциях человека».

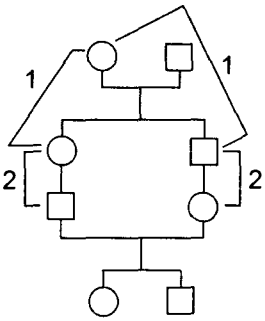


Рис. 10.1. Путевой анализ коэффициента инбридинга.

Родители детей из последнего поколения являются двоюродными сибсами.

пическим признакам, например росту, цвету кожи, глаз, интеллекту и др., т.е. сложно наследующимся признакам. Как и большинство форм отбора, ассортативность ведет к увеличению доли гомозиготных лиц и уменьшению доли гетерозиготных лиц в популяции. Это теоретически должно нарушать равновесие частот генотипов в популяции. В случае инбридинга отбор супружеских пар осуществляется не по внешним характеристикам, а признаку родства будущих супругов. О двух индивидуумах говорят, что они являются *близкими родственниками*, если у них есть хотя бы один общий предок. В генетике человека принято, что общий предок должен быть не дальше, чем прадед или прабабка. Это не совсем правильно, так как родители инбредного потомства могут быть многократно дальними родственниками, и в результате суммарный инбридинг их потомства может быть таким же, как если бы они были близкими родственниками. Потомство от брака родителей близких родственников называют *инбредным*. Инбридинг имеет количественную меру, которую называют *коэффициентом инбридинга*.

Коэффициент инбридинга (F) — это вероятность, с которой у потомка от родственного брака в данном локусе будут находиться два идентичных по происхождению гена, полученные от общего предка. Это также вероятность идентичности по происхождению генов в определенной доле генома, равной коэффициенту инбридинга. Для вычисления коэффициента инбридинга чаще всего используют метод коэффициентов путей С.Райта. Если n и n' — число шагов, или поколений от общего предка к каждому из родителей инбредного потомства, то $F = \Sigma(1/2)^{n+n'+1}$. Способ его применения иллюстрирует рис. 10.1.

На рис. 10.1 представлен брак между двоюродными сибсами. Путь к общей бабке (который показан на рис. 10.1) и общему деду у этой пары (который на рисунке не показан, чтобы не перегружать иллюстрацию) состоит из 4 шагов (n+n'), тогда $F = (1/2)^5 + (1/2)^5 = 1/16$.

Характерным признаком кровнородственного брака в графически изображенной родословной является возникновение кольца, объединяющего супругов в таком браке. Наиболее значимые типы близкородственных браков показаны на рис. 10.2.

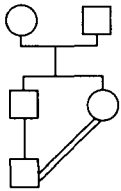
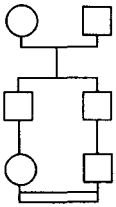
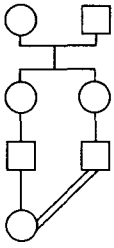
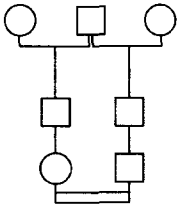
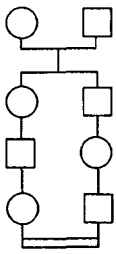
Родословная	Тип брака	Коэффициент инбридинга
	Тетка – племянник	1/8
	Двоюродные сибсы	1/16
	Двоюродный дядя – племянница	1/32
	Троюродные сибсы	1/32
	Четвероюродные сибсы	1/64

Рис. 10.2. Наиболее распространенные типы близкородственных браков и соответствующие им коэффициенты инбридинга.

Медицинские последствия инбридинга заключаются в том, что среди генов, полученных от общего предка(ов), могут быть рецессивные гены наследственных болезней, которые могут перейти в гомозиготное состояние у детей родителей, являющихся кровными родственниками. Чем выше степень родства родителей инбредного потомства, тем бóльшая часть генома общих предков может у него перейти в гомозиготное состояние, и тем, следовательно, больше шансы проявления у него рецессивных наследственных болезней. Обычно чем реже ген рецессивного заболевания встречается в популяции, тем выше шансы, что соответствующее рецессивное заболевание обнаружится в близкородственном браке. Если, например, частота гена рецессивного заболевания в популяции составляет 0,001, то вероятность, что оба супруга будут гетерозиготными по этому гену составит 0,000004. Однако если один из супругов в близкородственном браке будет носителем этого гена, то вероятность, что и второй супруг также будет носителем этого гена, будет равна коэффициенту родства[1] между супругами, и для двоюродных сибсов, например, он составит 0,125, т.е. будет в 125 раз больше, чем в популяции.

Теоретически инбридинг может также увеличивать частоту полигенных заболеваний у потомства родителей, состоящих в близкородственных браках, однако в этом случае повышение частоты возникновения полигенного заболевания зависит от числа генов, вовлеченных в формирование предрасположенности к нему (чем больше генов, тем меньше шансы, что все они или заметная их часть перейдет в гомозиготное состояние).

Для популяционной генетики важной характеристикой является *среднепопуляционный коэффициент инбридинга.* Этот коэффициент можно определить, установив коэффициент инбридинга всех супружеских пар в популяции, тогда он будет равен: $\alpha = \Sigma F_i M_i / N$, где F_i и M_i — коэффициент инбридинга и частота i-го типа кровнородственных браков, а N — общее число браков в популяции. Из сказанного выше следует, что инбридинг в популяции увеличивает долю гомозиготных генотипов по сравнению с ожидаемой при равновесии Харди—Вейнберга. Равновесное состояние частот генов в популяции с инбридингом описывается формулой: $(p^2 + Fpq) + 2(1-F)pq + (q^2 + Fpq) = 1$, где $(p^2 + Fpq)$ — частота генотипа *AA*, $2(1-F)pq$ — частота генотипа *Aa* и $(q^2 + Fpq)$ — частота генотипа *aa.*

---

[1] *Коэффициент родства двух индивидуумов* — это вероятность того, что ген одного из них идентичен по происхождению от общего предка гену второго индивида; коэффициент родства равен удвоенному коэффициенту инбридинга.

Близкородственные браки с разной частотой встречаются в различных популяциях. По подсчетам разных авторов около миллиарда человек живет в популяциях, в которых близкородственные браки заключаются с частотой 20—50 %. Особенно часто такие браки заключаются в арабских странах, Пакистане, некоторых популяциях Южной Индии. На территории бывшего СССР кровнородственные браки (преимущественно между двоюродными сибсами) традиционно часто заключаются в государствах Средней Азии и Азербайджане. Как следствие этого, в таких популяциях высока частота редких рецессивных заболеваний.

В 1950 г. лауреат Нобелевской премии американский генетик Г. Меллер в статье «Наш груз мутаций» среди ряда предположений о размерах и свойствах генетического груза у человека предположил также, что каждый человек является гетерозиготным носителем нескольких генов, летальных в гомозиготном состоянии (генетический груз). С тех пор предпринимались неоднократные попытки проверить это предположение.

Бóльшая часть этих попыток основывалась на сравнении витальных характеристик потомства от близкородственных и неродственных браков. По-видимому, наиболее убедительные данные были получены при изучении потомства от инцестных браков[1]. Теоретически доли пораженных и непораженных наследственными заболеваниями детей в таких браках позволяют определить число рецессивных генов наследственных болезней, по которым гетерозиготны их родители. Согласно расчетам, приведенным в книге Ф. Фогеля и А. Мотульского «Генетика человека», число таких генов составляет приблизительно 4—5 на индивидуума.

Во многих странах развитие промышленности и формирование больших городских популяций привели к снижению частоты близкородственных браков. В Западной Европе это наблюдалось особенно заметно в начале XX в., в Японии — после Второй мировой войны. Уменьшение частоты близкородственных браков сопровождалось снижением частоты рецессивных заболеваний, что, например, было четко выявлено в Японии и Финляндии.

Вместе с тем данные о влиянии инбридинга на такие показатели, как плодовитость или ранняя детская смертность, генетическая природа которых значительно более сложная, весьма разноречивы.

---

[1] *Инцестными* называют браки между очень близкими родственниками, такими как отец—дочь, мать—сын или брат—сестра. В таких браках коэффициент инбридинга очень высок, $F=\frac{1}{4}$, и, следовательно, у потомства четверть геномов общих предков находится в гомозиготном состоянии.

10.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ДРЕЙФ

Следующий фактор, который может нарушить равновесие генных частот в популяции, — это *дрейф генов*. В больших популяциях случайная изменчивость числа детей у родителей с различными генотипами не влияет на частоты генов, но может значительно повлиять на генные частоты в малых популяциях. *Генетическим дрейфом называют случайное изменение генных частот в популяции при ее переходе к следующему поколению.* Легко представить, что если в популяции только несколько человек являются носителем редкого аллеля какого-либо гена, то они по разным причинам могут не передать этот аллель своим потомкам, и в результате он исчезнет из популяции, а частота второго аллеля станет равной 1 (фиксируется). Аналогично можно представить случайное повышение частоты какого-то гена при переходе от одного поколения к другому. В популяционно-генетической литературе часто используют пример: в 1775 г. тайфун унес большое количество жизней жителей атолла Пингелап в Атлантическом океане; осталось не более 30 человек. Такое резкое сокращение численности популяции, после которого следует быстрый рост популяции, называют *эффектом бутылочного горлышка.* В настоящее время на атолле живут более 1600 человек. Из них 5 % являются гомозиготными по гену аутосомно-рецессивного глазного заболевания — ахроматопсии (одна из форм цветовой слепоты и поражения сетчатки). Предполагают, что один из оставшихся в живых после тайфуна, вождь племени, был гетерозиготен по гену ахроматопсии. У него было несколько жен и детей. Все живущие теперь больные являются потомками этого вождя. Этот феномен в популяционной генетике называют *эффектом родоначальника.* Частота гена выросла в популяции за более чем 200 лет, т.е. примерно за 8 поколений, почти в 15 раз.

Следовательно, эффективность генетического дрейфа будет тем выше, чем меньше размер популяции. Следует отметить, что в формировании следующего поколения принимают участие не все люди, относящиеся к определенной популяции, а только те, которые в данный момент состоят в браке и имеют потомство. Обычно доля таких лиц в популяции составляет примерно ⅓ от ее общей численности, ее называют *эффективной частью* (или размером) *популяции.* С учетом этого обстоятельства становится понятным, что в большинстве сельских популяций (по крайней мере в Европе) из-за их небольшого эффективного размера генетический дрейф может действовать достаточно эффективно. Эти эффекты дрейфа можно выражать как случайное изменение генных частот[1] и как случайное увеличе-

[1]Ожидаемое случайное изменение за одно поколение составляет стандартную ошибку дисперсии частоты гена $\sqrt{V_q}$, где $V_q = \frac{pq}{2Ne}$.

ние доли гомозиготных особей при переходе к следующему поколению. Количественно доля гомозиготных индивидуумов за одно поколение увеличивается на величину $\frac{1}{2}Ne$. Таким образом, действие генетического дрейфа аналогично действию инбридинга, только в этом случае инбридинг имеет случайный характер. В популяции ограниченной численности и изолированной от других популяций через относительно небольшое число поколений большинство людей оказываются родственниками. Даже если в такой популяции ее члены сознательно избегают близкородственных браков, то в результате ограниченности выбора брачных партнеров значительная часть браков — это браки между дальними родственниками, иногда многократно дальними родственниками. В результате среднепопуляционный инбридинг может достигать заметных значений.

Изолированные популяции всегда привлекали внимание исследователей, так как в них нередко наблюдают накопление наследственных болезней, особенно аутосомно-рецессивных. Это ярко проявилось при изучении населения Финляндии. Причина накопления достаточно большого числа преимущественно аутосомно-рецессивных заболеваний в Финляндии по сравнению с другими популяциями кроется в особой популяционной истории финнов с момента заселения ими территории страны. Предполагают, что финны исходно образовали так называемый суперизолят на юге Финляндии, это способствовало достаточно эффективному дрейфу генов с накоплением некоторых редких генов аутосомно-рецессивных заболеваний и одновременной элиминацией других. Последующий распад суперизолята при заселении территории Финляндии сохранил и даже усилил эффект дрейфа, который обусловил особенности территориального распределения наследственных болезней, частых в Финляндии и более редких в окружающих и прочих популяциях. Несмотря на индустриализацию Финляндии, в сельской местности сохранилась изоляция популяций, поэтому коэффициент инбридинга в сельских популяциях составляет в среднем 0,5 %, а в некоторых малочисленных популяциях достигает 1 %.

Исследования, проведенные в финской популяции, привели к обнаружению более 20 форм уникальной рецессивной патологии, которые очень редко выявляются в других странах, включая соседние скандинавские страны. К этим заболеваниям относятся аспартилглюкозаминурия[1] (частота

---

[1]Аспартилглюкозаминурия относится к лизосомным болезням. Клинические проявления, кроме тяжелой умственной отсталости, включают отвислые щеки, широкий нос, грубые черты лица, короткую шею, сколиоз, диарею, частые инфекционные заболевания, миоклонические судороги. Заболевание обусловлено недостаточностью N-аспартилбетаглюкозаминидазы. Ген фермента картирован в *4q32—33.* Самая частая мутация у финнов замена цистеина на серин в положении 163.

в Финляндии 1:26 000); синдром эндокринопатии — кандидоза — эктодермальной дисплазии[1] (1:30 000—1:40 000); метафизарная хондродисплазия, тип МакКьюсик[2], врожденная хлоридная диарея[3], врожденный нефротический синдром финского типа[4] (1:8000); врожденная плоская роговица[5]; диастрофическая дисплазия[6]; синдром Ушера[7]; наследственная непереносимость фруктозы[8]; гиперорнитинемия со складчатой атрофией сосудистой оболочки и сет-

---

[1]Клинические проявления синдрома эндокринопатии — кандидоза — эктодермальной дисплазии весьма разнообразны. Эндокринопатия проявляется гипотиреозом, гипогонадизмом, надпочечниковой недостаточностью, инсулинзависимым сахарным диабетом. Кожа и слизистые оболочки могут быть поражены кандидозом. У больных наблюдают тотальную алопецию, рано проявляется анемия и гипогаммаглобулинемия, со стороны глаз нередко выявляют кератоконус, со стороны желудочно-кишечного тракта — диарею. К другим симптомам относятся гипоплазия эмали, недоразвитие половых органов. Ген картирован в *21q22.3.*

[2]Синонимом является синдром гипоплазии хряща и волос. Волосы у больных тонкие, редкие, больные — непропорционально развитые, карлики, у них наблюдают синдромы мальабсорбции и целиакии, иммунодефицит; из пороков развития — атрезию пищевода и стеноз ануса. Ген картирован в *9p13.*

[3]Врожденная хлоридная диарея проявляется еще до рождения полигидрамнионом. Диарея начинается вскоре после рождения и проявляется обильным стулом, содержащим избыток хлоридов. У больных наблюдают гипокалиемию, гипонатриемию, алкалоз. Ген картирован в *7q22—q31.1.*

[4]Врожденный нефроз финского типа проявляется уже в первые дни после рождения. Антенатально в амниотической жидкости повышается содержание альфа-фетопротеина. Больные рождаются с малой массой тела, задержкой физического развития. Лабораторно: гипоальбуминемия, гипопротеинемия. Больные без почечной трансплантации обычно погибают в течение года. Ген картирован в *19q13.1.*

[5]Плоская роговица является сама по себе симптомом заболевания. Кроме того, отмечают высокую гиперметропию, помутнение роговицы и ее истончение. Ген *CNA2* картирован в *12q21.*

[6]У больных сколиоз, двусторонняя косолапость, уродливая ушная раковина с кальцификацией хряща и отставленные большие пальцы рук. У некоторых больных расщелина неба. Ген *DTD* картирован в *5q32—33.1.* Он кодирует белок — транспортер сульфатов.

[7]Основные проявления синдрома включают тугоухость и пигментный ретинит. Фенотипически и генетически синдром Ушера гетерогенен. Финский тип синдрома обозначают как тип I, но, возможно, он подразделяется на три подтипа. Гены синдрома Ушера типа I картированы в хромосомах *4, 11p, 11q* и *14q.*

[8]Наследственная непереносимость фруктозы относится к наследственным болезням обмена веществ. Клинически весьма гетерогенное заболевание. Тяжелые формы проявляются затруднением глотания, рвотой, отставанием в росте, кахексией, гепатомегалией и циррозом печени, судорогами. Лабораторно: фруктоземия, глюкозурия, гипербилирубинемия и другие нарушения. Заболевание генетически гетерогенное. Ген альдолазы В, мутации в котором обусловливают заболевание, картирован в *9q21.3—22.2.* Выявлено большое число разнообразных мутаций в гене — как точковых замен, так и делеций.

чатки[1]; инфантильный тип нейронального цероидного липофусциноза[2] (1:13 000); лизинурическая непереносимость белка[3] (1:60 000—1:80 000); синдром Меккеля[4]; карликовость Mulibrey[5]; некетотическая гиперглицинемия[6] (1:55 000); прогрессирующая миоклонус-эпилепсия[7] (1:20 000); болезнь Салла[8]. Кроме того, в исследованиях, проведенных в Финляндии, выявлены очень низкие частоты в этой популяции больных с фенилкетонурией и муковисцидозом.

Дрейф генов, для которого имелись исторические предпосылки, предполагается как основной механизм накопления редкой рецессивной патологии и у евреев ашкенази. Не менее 10 наследственных болезней, в том числе абета-

---

[1]Основное клиническое проявление — складчатая атрофия сосудистой и сетчатки. Начинается в детском возрасте и прогрессирует. Слепота наступает в возрасте 40—60 лет. Лабораторно: недостаточность орнитиндельтааминотрансферазы. Ген картирован в *10q26*. Генетически заболевание гетерогенно. Даже у финнов, по-видимому, не меньше 6 разных мутаций вызывают заболевание. Орнитинемия со складчатой атрофией сетчатки обнаружена во многих этнических группах.

[2]Для Финляндии характерно накопление инфантильного типа нейронального липофусциноза, проявляющегося уже в возрасте 8—18 мес утратой двигательных навыков, отсутствием речи, глубокой умственной отсталостью, атрофией зрительных нервов и слепотой к возрасту 2 года, атаксией, миоклоническими подергиваниями. Кора головного мозга дезорганизована, атрофия белого вещества мозга. Заболевание обусловлено недостаточностью пальмитоилпротеинтиотрансферазы, ген которой картирован в *1p32*.

[3]Заболевание проявляется выраженной умственной отсталостью, задержкой физического развития, иногда рвотой и синдромом мальабсорбции, гепатомегалией, завершающейся циррозом печени. В моче резко повышено содержание лизина и аргинина. Симптомы заболевания нарастают при приеме пищи, богатой белком. Ген, ответственный за это заболевание, — транспортер аминокислот *SLC7A7*. Он картирован в *14q11.2*.

[4]Основные клинические проявления синдрома — скошенный лоб, заднее омфалоцеле, полидактилия и поликистоз почек. Кроме того, может наблюдаться множество других симптомов, в том числе анэнцефалия, гипоплазия мозжечка, спленомегалия, гипоплазия легких и др. Частота гена в Финляндии достигает 1 %. Ген картирован в *17q21—q24*.

[5]Mulibrey — это сокращение по основным поражаемым органам: мышцы, печень, мозг и глаза. У больных наблюдают внутриутробную задержку роста, мышечную слабость, желтую пятнистость глазного дна, гепатомегалию, пламенеющий невус, констриктивный перикардит.

[6]В Финляндии распространен тип I некетотической гиперглицинемии. Клинически проявляется летаргией, судорогами, гипотонией, отсутствием рефлексов. Лабораторно: гиперглицинемия и гиперглицинурия. Дефектен так называемый Р-белок (один из ферментов комплекса расщепления глицина), ген которого картирован в *9p24—p23*.

[7]Миоклонус-эпилепсия, балтийский тип, начинается обычно в возрасте 6—15 лет либо с генерализованных судорог, либо с миоклоний. Позднее может присоединяться деменция. Больные погибают в возрасте до 20 лет. Ген цистатина В (ингибитор протеаз) картирован в *21q22*.

[8]Это лизосомная болезнь. У всех больных задержка психомоторного развития, умственная отсталость. Типичны атаксия, дизартрия, спастичность. Могут наблюдаться судороги и миоклонии. В моче — сиаловая кислота. Ген картирован в *6q14—15*.

липопротеинемия[1], синдром Блюма[2], торсионная дистония[3], семейная дизавтономия[4], взрослая форма болезни Гоше[5], недостаточность фактора XI свертывания крови[6], иминоглицинурия[7], болезнь Нимана—Пика[8], пентозурия[9], болезнь Тея—

---

[1]Первичный дефект касается apo B, основного компонента бета-липопротеинов. В плазме больных не обнаруживают хиломикроны и ЛНП. После 10 лет у больных появляются признаки периферической нейропатии, мозжечковой атаксии и пигментного ретинита. Могут присоединяться также поражение пирамидных путей и сердечная аритмия. Ген картирован в *4q22—q24*, он контролирует синтез микросомального белка — переносчика триглицеридов.

[2]Основные клинические проявления синдрома включают телеангиэктазии на лице в области носогубного треугольника, а также на тыльной стороне кистей и стоп. Больные, как правило, низкого роста, причем отставание в росте происходит еще пренатально. Лабораторно, при цитогенетическом исследовании: часто несестринские хромосомные обмены. После 20 лет у больных с синдромом Блюма резко повышается вероятность развития лимфом, лейкоза и солидных опухолей. Ген, вероятно, кодирует одну из геликаз. Он картирован в *15q26.1*.

[3]Торсионная дистония наследуется как аутосомно-доминантный признак с неполной пенетрантностью. Для евреев ашкенази отмечается эффект основателя. Клиника, кроме дистонии, включает блефарофимоз, мышечные гипертрофии/псевдогипертрофии, сколиоз, кифоз и др. Ген картирован в *9q32—34*.

[4]Клинические проявления разнообразны. Больные низкого роста, у них наблюдается сколиоз, кифоз. В детстве отмечают проблемы с кормлением. Снижена температурная и болевая чувствительность, продукция слез уменьшена и могут быть изъязвления роговицы. Нередко атрофия зрительных нервов, мозжечковая атаксия, судороги. Больные стерильны. Ген картирован в *9q31—q33*.

[5]У больных со взрослой формой болезни Гоше, как правило, нет неврологических проявлений заболевания, хотя иногда могут отмечаться судороги и атаксия. Типичны гепатоспленомегалия и миоклонии. У некоторых больных развивается ретинопатия, могут обнаруживаться симптомы паркинсонизма. Ген картирован в *1q21*.

[6]Недостаточность фактора IX свертывания крови, или гемофилия B, — *X*-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное недостаточностью тромбопластинового компонента плазмы крови. Клинические проявления более легкие, чем при классической гемофилии. В то же время повышенная кровоточивость после травм и даже образование гемартрозов у нелеченых больных встречаются нередко. Ген картирован в *Xq26—qter*. Известно более 100 различных мутаций в гене.

[7]Иминоглицинурия является наследственной болезнью обмена веществ. В большинстве случаев протекает доброкачественно, но могут быть складчатая атрофия сосудистой и сетчатки и умственная отсталость. Иногда причиной заболевания может служить нарушение кишечной абсорбции пролина и глицина. У некоторых гетерозиготных родителей наблюдают гиперглицинемию.

[8]У евреев ашкенази преимущественно встречается острая нейронопатическая форма этой лизосомной болезни. У ребенка возникают проблемы со вскармливанием, часто бывает рвота. Гепатоспленомегалия и желтуха характерны для этого заболевания. Другие симптомы: судороги, умственная отсталость, задержка моторного развития, симптом «вишневой косточки» на глазном дне. В костном мозге обнаруживают большие клетки с пенистой цитоплазмой. Причиной заболевания является недостаточность сфингомиелиназы, ген которой картирован в *11p15*. Известно несколько мутаций.

Сакса[10] и некоторые другие заметно накапливаются у евреев ашкенази по сравнению с другими популяциями.

Классической работой, продемонстрировавшей связь между генетической изоляцией популяции и накоплением в ней редкой наследственной патологии, явилось исследование В. МакКьюсиком религиозной секты амишей Ветхого завета. Дрейф генов и эффект основателя выступают в качестве основных причин накопления редкой наследственной преимущественно аутосомно-рецессивной патологии в популяции франко-канадцев в Квебеке, у населения острова Тристан да Кунья, у гаттеритов Канады и США и в целом ряде других популяций.

Накопление наследственной патологии, обусловленное дрейфом генов, характерно также для большинства русских сельских популяций, за исключением сельских популяций Юга России.

В настоящее время изолированные популяции успешно используют для выявления семей с редкой наследственной патологией, пригодных для картирования генов наследственных болезней.

10.4. ПОТОК ГЕНОВ

Равновесие генных частот в популяции предполагается в отсутствие миграций. Вместе с тем между реально существующими популяциями человека постоянно происходит миграционный процесс, который вносит дополнительную генетическую изменчивость в популяцию и может приводить к изменению частот генов в ней. Таким образом, *миграции* выступают как фактор, по эффекту противоположный дрейфу генов. Обычно миграции и осуществляемый через них поток генов идут в популяцию с разных сторон. При этом типична ситуация, когда из ближайших популяций идет основной поток генов, а по мере удаления популяций друг от друга поток

---

[9]Относительно доброкачественная болезнь обмена веществ. Больные теряют в день с мочой до 4 г ксилулозы. Биохимический дефект обусловлен недостаточностью NADP-сцепленной ксилитолдегидрогеназы. Частота гена у евреев ашкенази 0,0125.

[10]Это еще одна лизосомальная болезнь, часто встречающаяся у евреев. Синонимами являются GM2-ганглиозидоз и амавротическая идиотия. Проявляется вскоре после рождения затруднением при глотании, черты лица становятся грубыми, на глазном дне нередко симптом «вишневой косточки». Как и при других лизосомальных болезнях, наблюдается гепатоспленомегалия. Типичны глубокая умственная отсталость, слепота, глухота, спастика, которая может закончиться ригидностью. Больные обычно погибают в возрасте до 2 лет. Лабораторно: недостаточность активатора гексозаминидаз. Ген картирован в *5q32*. Найдено несколько мутаций, вызывающих заболевание.

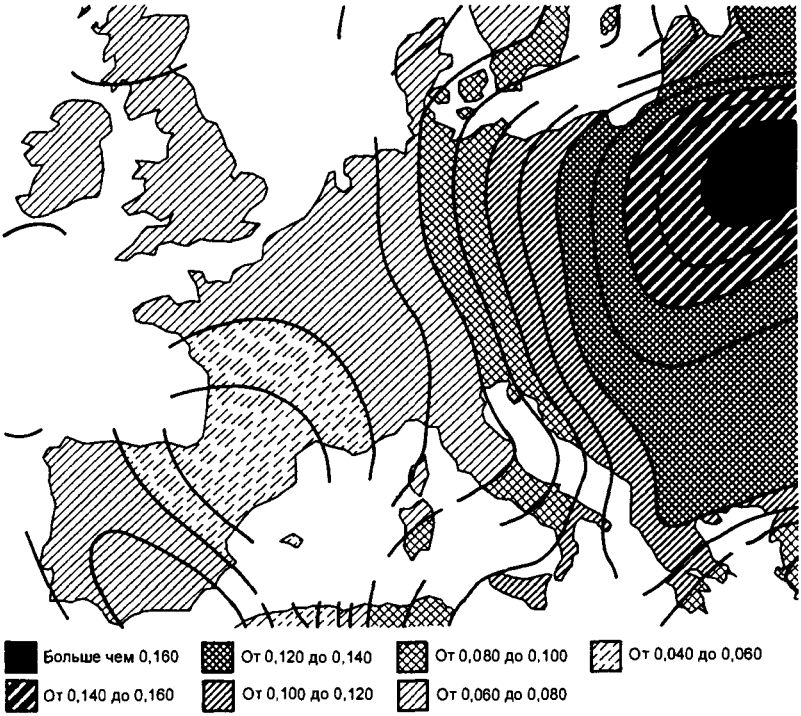


Рис. 10.3. Градиент частоты группы крови В в Евразии, показанный на компьютерной карте.

Высокая частота группы крови В отмечается в Центральной Азии, она постепенно снижается в направлении к Западной Европе (из: *W.F. Bodmer, L.L. Cfvolli-Sforza.* Genetics, Evolution and Man. — W.H. Freeman and Co. San Francisco, 1976. — P. 404).

генов пропорционально расстоянию уменьшается. За исключением особых типов миграций, обычно миграционный процесс приводит к выравниванию частот генов в популяциях, обменивающихся мигрантами[1]. Многие модели генетической структуры популяции, такие как «островная», «ступенчатая» или «модель изоляции расстоянием», в качестве основной характеристики используют миграции.

Миграции и соответственно поток генов могут идти в одном определенном направлении. Так происходило, напри-

[1]Для того чтобы оценить давление миграций на популяцию (m), необходимо знать частоту гена(ов) в этой популяции до миграции (q_1), частоту гена в ней в настоящее время (q_2) и частоту гена в популяции донора генов (q_3). В этом случае доля генов, пришедших из популяции донора, составит: $m = \frac{q_2 - q_1}{q_3 - q_1}$. Расчет вариансы m довольно сложен.

мер, при завоевании татаро-монголами многих европейских народов, когда поток генов был направлен с востока на запад. Многие исследователи рассматривают градиент частоты группы крови В в Европе, который постепенно снижается от 25 % в Азии до примерно 10 % и меньше во Франции или Скандинавии, как след этих завоеваний. Смешение завоевателей, у которых была высокая частота группы крови В, с местным населением, у которого частота этой группы крови была низкой, как раз и привело к созданию градиента частоты группы крови В, а градиент создался разным уровнем смешения (рис. 10.3).

10.5. ЕСТЕСТВЕННЫЙ ОТБОР

Все рассмотренные ранее факторы популяционной динамики, которые могут привести к изменению частот генов в популяции и, следовательно, вызвать отклонение в равновесии генных частот, действуют на популяцию случайно и ненаправленно, стохастически. Естественный отбор является единственным фактором, способным направленно изменять частоту гена(ов) в популяции. *Центральной концепцией отбора является дарвиновская приспособленность*, которую можно определить как репродуктивную способность определенного генотипа по сравнению с нормой или со средней приспособленностью популяции. Под *репродуктивной способностью* понимают вероятность дожития носителя определенного генотипа до репродуктивного возраста и оставление им потомства.

Обычно приспособленность оптимального генотипа принимается равной единице, а приспособленность изучаемого генотипа, обозначаемая как **s**, измеряется как отклонение от оптимальной приспособленности. Если, например, приспособленность генотипа составляет 0,7 от оптимальной приспособленности, то s=0,3.

Наследственные болезни в большинстве случаев снижают репродуктивные возможности их носителей. Больные имеют меньшие шансы, чем в норме, либо дожить до репродукции, либо оставить потомство, либо уменьшаются обе составляющие приспособленности. Многие хромосомные мутации, а также некоторые доминантные мутации, такие, например, как микроделеционные синдромы, настолько резко снижают приспособленность своих носителей, что они элиминируются естественным отбором полностью. Это означает, что больные с такими мутациями или не доживают до возраста репродукции, или, если и доживают, не могут оставить потомство. Частота таких мутаций в популяции поддерживается исключительно за счет вновь возникающих мутаций.

Большинство аутосомно-доминантных заболеваний только уменьшают среднюю репродуктивную способность их носителей. Если бы постоянно не шел мутационный процесс, то естественный отбор приводил бы к уменьшению частот генов доминантных заболеваний на величину, зависящую от интенсивности давления отбора, т.е. от s[1].

Для аутосомно-рецессивных заболеваний естественный отбор обычно направлен против гомозигот по генам этих заболеваний. Отбор может приводить к полной элиминации гомозигот, когда s=1, или частичной элиминации гомозигот, когда $s<1$[2]. Даже при полной элиминации гомозигот по генам рецессивных заболеваний за счет действия естественного отбора изменение частоты гена происходит очень медленно. Это связано с тем, что бóльшая часть рецессивных аллелей находится в гетерозиготном состоянии. При перечисленных видах отбора против аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных заболеваний и обусловливающих их генов равновесие генных частот в популяции может достигаться только за счет мутационного процесса, который компенсирует элиминацию доминантных или рецессивных генов. Однако существует особая форма отбора против некоторых наследственных болезней, при которых равновесные генные частоты поддерживаются в популяции без мутационного процесса. Это отбор в пользу гетерозиготных носителей мутантных генов и против гомозиготных генотипов. Такой отбор создает систему балансированного полиморфизма, при котором равновесные частоты аллелей становятся равными $\bar{p} = \frac{s^2}{s_1 + s_2}$ и $\bar{q} = \frac{s^1}{s_1 + s_2}$, где $\bar{p}$ и $\bar{q}$ — равновесные частоты аллелей *A* и *a*, s_1 и s_2 — коэффициенты отбора против генотипов соответственно *AA* и *aa*. Из уравнений равновесных частот видно, что они зависят только от коэффициентов отбора и не зависят от частот аллелей *A* и *a* в начале отбора. Наиболее известный пример отбора в пользу гетерозиготных носителей мутантных генов это некоторые гемоглобинопатии, в частности серповид-

---

[1]Элиминация особей Aa из популяции каждое поколение должна составлять 2ps, где p — частота доминантного гена p, следовательно, за каждое поколение утрата гена A составит ps. За каждое поколение частота рецессивного аллеля q будет уменьшаться на величину $\Delta q = \frac{q}{1-q} - q = -\frac{q^2}{1+q}$, при этих условиях частота рецессивного гена уменьшится, например, в 2 раза через $^1/q$ поколений. Если частота гена была равна 1 %, то она уменьшится до 0,5 % за 100 поколений.

[2]При частичной элиминации рецессивных гомозигот изменение частоты гена за одно поколение произойдет на величину $\Delta q = \frac{sq^2(1-q)}{1-sq^2}$, т.е. существенно меньшую, чем в предыдущем случае.

но-клеточная анемия (HbS), гемоглобин Е (HbE) и β-талассемия. Эти гемоглобинопатии наследуются аутосомно-рецессивно и в гомозиготном состоянии проявляются гемолитической анемией, которая протекает наиболее тяжело у больных с гомозиготной β-талассемией (так называемая анемия Кули), затем по тяжести проявления следует серповидно-клеточная анемия, и самая легкая форма гемолитической анемии наблюдается у гомозигот по аномальному HbE.

HbE и HbS являются результатом структурных мутаций в гене β-цепи глобина, а при β-талассемии, у которой различают множество генетических вариантов, нарушается синтез β-цепи глобина. Все перечисленные мутантные гены неравномерно распределены по популяциям человека, имея высокие или очень высокие частоты в странах периэкваториальной Африки, Средиземноморья, а также Юго-Восточной Азии (см. рис. 9.2). Если рассмотреть различные факторы популяционной динамики, которые могли бы быть причиной, с одной стороны, неравномерного распространения генов гемоглобинопатий по популяциям человека, а с другой стороны, обусловить высокие частоты генов этих заболеваний в огромных по численности популяциях, то становится ясным, что ни локально высокие частоты мутаций в указанных генах, ни дрейф генов не могут объяснить описанные особенности распространения генов гемоглобинопатий. Единственным разумным объяснением может быть разное давление естественного отбора в разных географических регионах Земли. Первым, кто высказал гипотезу о том, что таким фактором отбора в пользу гетерозигот по β-талассемии может быть малярия, был А. Холдейн. Позднее гипотеза Холдейна о роли малярии как факторе отбора была распространена и на другие гемоглобинопатии, в частности Дж.В.С. Аллисоном на серповидно-клеточную анемию.

Гипотеза о роли малярии как фактора отбора в пользу гетерозигот по генам HbS и β-талассемии, что способствовало распространению этих генов в некоторых популяциях человека, была подтверждена рядом фактов. Прежде всего это высокая корреляция между географией распространения тропической малярии и генов β-талассемии, серповидно-клеточной анемии и других генов гемоглобинопатий. Кроме того, были получены доказательства, что малярийный плазмодий с меньшей эффективностью заражает эритроциты гетерозиготных носителей генов некоторых гемоглобинопатий, чем нормальных гомозигот. Для серповидно-клеточности А.Аллисон показал также, что у гетерозигот по HbS больше шансов дожить до репродуктивного возраста и они оставляют большее потомство. Рассчитанное время существования мутаций β-талассемии и HbS в Африке совпадает с историей популяций, в частности со временем возникновения достаточной плотности населения для распространения малярии.

10.6. МУТАЦИИ

Мутации являются еще одним стохастическим фактором, влияющим на равновесные частоты генов в популяции. Различные типы мутаций — генные и хромосомные — описаны в предыдущих главах. Мутации возникают постоянно, хотя частоты их варьируют от гена к гену и даже внутри отдельных генов. Сохранению вновь возникших мутаций противодействует отбор, и в результате возникает равновесие между появлением новых мутаций и их элиминацией отбором, что позволяет сохранять в популяции равновесные генные частоты. Существует два метода *определения частоты мутаций — прямой* и *непрямой*.

Прямой метод пригоден только для аутосомно-доминантных заболеваний с полной пенетрантностью гена, а также для тех *X*-сцепленных рецессивных заболеваний, когда возможно определение статуса носительства.

Определение частоты доминантных мутаций прямым методом относительно простое. Надо установить число больных с определенным аутосомно-доминантным заболеванием среди, как правило, достаточно большой когорты новорожденных, родители которых здоровы. Отношение числа лиц с аутосомно-доминантным заболеванием к удвоенному числу обследованных новорожденных (мутация возникает только в одной хромосоме, но каждый больной получает хромосому от отца и от матери) даст частоту мутаций на гамету на поколение. Стандартная ошибка частоты мутаций составит $\sqrt{pq}/2N$, где p — частота мутаций, а $q - (1 - p)$. В табл. 10.4 представлены частоты мутаций некоторых аутосомно-доминантных заболеваний, определенных прямым методом в популяционных исследованиях.

Таблица 10.4. **Частоты доминантных мутаций некоторых генов человека (из: Ф. Фогель, А. Мотульски. Генетика человека.) (Модифицировано)**

Аутосомно-доминантные заболевания	Частота мутаций
Ахондроплазия	От $2{,}9\times10^{-6}$ до $1{,}3\times10^{-5}$
Миотоническая дистрофия	От $2{,}6\times10^{-6}$ до $1{,}1\times10^{-5}$
Ретинобластома	От 5×10^{-6} до $1{,}23\times10^{-5}$
Акроцефалосиндактилия	$3{,}5\times10^{-6}$
Несовершенный остеогенез	$1{,}0\times10^{-5}$
Туберозный склероз	От 6×10^{-6} до $1{,}05\times10^{-5}$
Нейрофиброматоз	От $4{,}4$—$4{,}9\times10^{-5}$ до 1×10^{-4}
Синдром Марфана	$4{,}2$—$5{,}8\times10^{-6}$
Поликистоз почек	$6{,}5$—12×10^{-5}

Как видно из табл. 10.4, частота вновь возникающих доминантных мутаций варьирует для разных генов, но это может отражать не столько реальные различия, сколько сложности в диагностике некоторых из исследованных аутосомно-доминантных заболеваний и их генетическую гетерогенность.

При *непрямом методе* определения частоты мутаций необходимо располагать данными о частоте соответствующего наследственного заболевания в популяции (I) и о приспособленности его носителей (f). Если частота вновь возникающих доминантных мутаций составляет μ на гамету на поколение, то частота больных в популяции с вновь возникшими доминантными мутациями будет равна 2μ. В состоянии равновесия частота генов не меняется в поколениях, это означает, что число элиминированных случаев доминантных заболеваний должно быть равно числу возникших, или $2\mu = I(1-f)$. Следовательно, частота доминантных мутаций $\mu = \frac{1}{2}I(1-f)$. Для аутосомно-рецессивных заболеваний частота вновь возникших мутаций будет $\mu = I(1-f)$, а для *X*-сцепленных рецессивных заболеваний — $\mu = \frac{1}{3}I'(1-f)$, где I' — частота больных мужчин.

Основная проблема, которая изучается популяционной генетикой, это поведение генов в популяции: остаются ли частоты генов неизменными в чреде поколений или меняются, что служит причиной постоянства или, напротив, изменения частот генов в популяциях.

Одним из основополагающих принципов популяционной генетики является принцип равновесия генных частот Харди—Вейнберга, который формулируется следующим образом: в большой свободно скрещивающейся популяции, в которой нет миграций и отбора, а частота мутаций постоянная, частоты генотипов остаются постоянными в чреде поколений.

Теоретически равновесие генных частот в популяции может нарушаться в результате действия ряда факторов. Один из таких факторов инбридинг. Инбридинг является частным случаем ассортативных браков. Под ассортативными браками понимают такие, в которых супруги отбирают друг друга по каким-либо фенотипическим признакам. Ассортативность ведет к увеличению доли гомозиготных лиц и уменьшению доли гетерозиготных лиц в популяции, что может нарушать равновесие частот генотипов в популяции. В случае инбридинга отбор супружеских пар осуществляется не по внешним характеристикам, а по признаку родства будущих супругов. О двух индивидуумах говорят, что они являются близкими родственниками,

если у них есть хотя бы один общий предок. Инбридинг имеет количественную меру, которая называется коэффициентом инбридинга. Коэффициент инбридинга (F) — это вероятность, с которой у потомка от родственного брака в данном локусе будут находиться два идентичных по происхождению гена, полученные от общего предка. Это также вероятность идентичности по происхождению генов в определенной доле генома, равной коэффициенту инбридинга. Медицинские последствия инбридинга заключаются в том, что среди генов, полученных от общего предка(ов), могут быть рецессивные гены наследственных болезней, которые могут перейти в гомозиготное состояние у детей родителей, являющихся кровными родственниками, и обусловить проявление соответствующего рецессивного заболевания.

Еще одним фактором популяционной динамики, который может нарушить равновесие генных частот в популяции, служит дрейф генов. Генетическим дрейфом называют случайное изменение генных частот в популяции при ее переходе к следующему поколению. Эффективность генетического дрейфа будет тем выше, чем меньше размер популяции. Действие генетического дрейфа аналогично действию инбридинга и приводит к увеличению доли гомозигот в популяции, только в этом случае инбридинг носит случайный характер (т.е. не обусловлен ассортативностью). Генетический дрейф стал причиной накопления наследственных заболеваний во многих популяциях человека.

Равновесие генных частот в популяции может также нарушаться в результате миграционного процесса. Миграции действуют в направлении, противоположном дрейфу генов.

Изменение частот генов в популяции может быть обусловлено также постоянно идущим мутационным процессом. Некоторые наследственные болезни (хромосомные и некоторые аутосомно-доминантные) поддерживаются на определенном уровне в популяции исключительно за счет мутационного процесса.

Единственным фактором, способным направленно изменять частоту гена(ов) в популяции, служит естественный отбор. Центральной концепцией отбора является дарвиновская приспособленность, которую можно определить как репродуктивную способность определенного генотипа по сравнению с нормой или со средней приспособленностью популяции.

Наследственные болезни в большинстве случаев снижают репродуктивные возможности их носителей. Больные либо имеют меньшие шансы, чем в норме, дожить до

репродуктивного возраста, либо меньшие шансы оставить потомство, либо снижаются обе составляющие приспособленности. Известны, однако, случаи, когда отбор определяет распространение мутантных генов, обусловливающих наследственные заболевания, которые объясняют действие отбора в пользу гетерозигот по мутантным генам.

На популяции человека постоянно действуют все перечисленные факторы, которые могут нарушать равновесие генных частот. Обычно их действие взаимно уравновешивается, и в результате устанавливаются новые равновесные частоты генов.

Глава 11 МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Генетическая природа частых хронических заболеваний продолжает оставаться одной из самых сложных проблем в медицинской генетике. Считают, что заболевания, в этиологии которых существенна генетическая компонента, но характер наследования не может быть объяснен простыми менделевскими правилами, образуют группу так называемых *мультифакториальных заболеваний*. К ним относят такие болезни, как ИБС, эссенциальная гипертония, бронхиальная астма и атопические состояния, сахарный диабет, псориаз, шизофрения, эпилепсия и многие другие заболевания, а также изолированные врожденные пороки развития. Мультифакториальные заболевания, хотя и не наследуются как менделевские признаки, тем не менее проявляют семейное накопление, поэтому частота заболевания в отдельных семьях, выявленных через одного или большего числа больных, оказывается в несколько, а иногда и в десятки раз выше, чем частота этого же заболевания в популяции.

В 30-е, 40-е и даже 50-е годы XX в. медицинские генетики делали многочисленные попытки объяснить генетическую основу этих болезней с помощью эффектов единичных доминантных или рецессивных генов. Для доказательства выбирали отдельные семьи, в которых характер передачи заболеваний (как правило, в двух поколениях) внешне соответствовал тому или другому типу наследования. В то же время было очевидно, что в тех же популяциях встречается большое число семей с аналогичным по клинике заболеванием, для которых невозможно подтвердить тот же тип наследования, что и для специально отобранных семей. Примеров подобного рода можно привести множество. Все они имеют не только исторический интерес, но и являются характеристикой определенного этапа развития медицинской генетики, когда исследователи легко могли оперировать только отдельными менделевскими факторами.

11.1. ГЕНЕТИКА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ КАК МОДЕЛЬ ГЕНЕТИКИ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ситуация принципиально изменилась, когда Д.С. Фолкнер в 1965 г. предложил использовать для изучения генетики частых заболеваний (врожденных пороков развития) биометрический подход, широко применявшийся для исследования

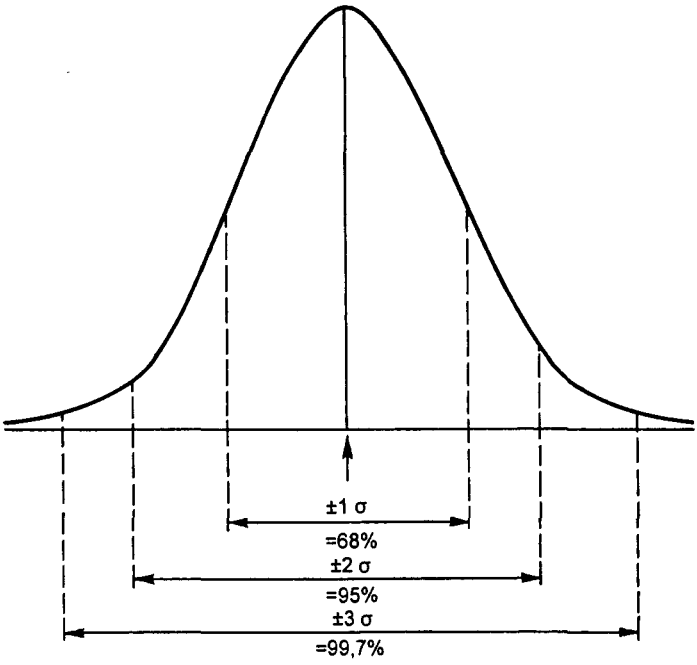


Рис. 11.1. Кривая нормального распределения количественного признака.

генетики количественных признаков у разных организмов, в том числе человека. Суть биометрического подхода, впервые разработанного и примененного в генетике человека Френсисом Гальтоном и его учеником К. Пирсоном, сводится к возможности оценки значимости генетических и внешнесредовых факторов в изменчивости того или иного количественного признака на основе изучения корреляций по этому признаку между родственниками.

Многие количественные признаки человека, такие как рост, масса тела, цвет кожи, многие антропометрические признаки, кровяное давление, лабораторные показатели и др., в популяции распределены непрерывно, причем характер распределения во многих случаях соответствует так называемому *нормальному распределению.* Нормальное распределение имеет форму симметричной по отношению к среднему значению количественного признака куполообразной кривой (рис. 11.1). Отклонение распределения от среднего значения измеряется так называемым *стандартным отклонением*; 68 % всех измерений какого-либо количественного признака у случайно взятых из популяции индивидуумов попадают в границы среднего значения для этого признака плюс или минус одно

стандартное отклонение. Из 95 % измерений попадают в границы среднего значения плюс или минус два стандартных отклонения, а 99,7 % измерений — в границы среднего значения плюс или минус три стандартных отклонения.

Можно показать, что количественные признаки, которые имеют нормальное распределение в популяции, способны определяться действием многих генов. Каждый из этих генов вносит небольшой количественный эффект, и эти эффекты суммируются. Обычно это иллюстрируется на примере роста. Если рост определяется одним геном с двумя аллелями, встречающимися в популяции с равной частотой, то это приводит к образованию трех групп фенотипов, встречающихся с частотой: 1 высокий, 2 средний и 1 низкий. Если рост определяется двумя генами, каждый с двумя аллелями, то уже образуются 5 групп фенотипов с частотами: 1 (4 гена высокого роста): 4 (3 гена высокого и 1 низкого роста): 6 (2 гена высокого и 2 низкого роста): 4 (1 ген высокого и 3 низкого роста): 1 (4 гена низкого роста). Уже при сравнении распределений по росту, когда он определяется одним или двумя генами, видно, что в случае двух генов доля крайних вариантов начинает уменьшаться, а средних — повышаться. По мере увеличения числа генов, которые влияют на рост, форма кривой, описывающей распределение индивидуумов в популяции по росту, все больше приближается к кривой нормального распределения.

Теперь представим себе, что рост определяется большим количеством генов, т.е. наследуется полигенно, и мы хотим узнать, насколько будут сходны по росту родственники разной степени родства. У родственников 1-й степени родства (родители и дети, а также братья и сестры) 50 % генов общие. Если только гены определяют рост (напоминаем, что число генов, влияющих на рост, большое, а влияние каждого гена незначительное), то родственники 1-й степени родства должны быть сходны друг с другом по росту на 50 %. Эта степень сходства между родственниками по количественному признаку называется *корреляцией*. В ряде исследований действительно было показано, что корреляция между сибсами по росту составляет 50 %. Вместе с тем для многих других количественных признаков корреляция между родственниками 1-й степени родства оказывается существенно меньше 50 %. Это объясняется тем, что не только генетические, но и внешнесредовые факторы влияют на изучаемый количественный признак, а также тем, что взаимодействие между генами не всегда имеет аддитивный характер. Некоторые гены могут проявлять доминантный эффект или гены могут взаимодействовать между собой так, что один ген подавляет действие другого гена (эпистатический эффект). В генетике количественных признаков было введено понятие *наследуемости как*

меры вклада генетических факторов в изменчивость изучаемого признака. Наследуемость можно было определить, зная коэффициенты корреляции по изучаемому количественному признаку между родственниками.

11.2. МОДЕЛЬ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОГО НАСЛЕДОВАНИЯ С ПОРОГОВЫМ ЭФФЕКТОМ

Д.С. Фолкнер сделал элегантное предположение о том, как можно использовать такую модель, предназначенную для изучения генетики количественных признаков, при изучении генетики заболеваний у человека, не имеющих количественного выражения и проявляющихся только качественно: заболевание есть или его нет. Это предположение сводилось к тому, что для каждого мультифакториального заболевания существует предрасположенность, определяемая наследственными и внешнесредовыми факторами, которая имеет количественное выражение и нормально распределена у людей, составляющих популяцию, поэтому есть люди более или, напротив, менее предрасположенные к развитию определенного частого заболевания. *Предрасположенность* к возникновению заболевания зависит от большого числа генов с аддитивным эффектом и значительного количества независимо действующих внешнесредовых факторов. Для того чтобы развилось заболевание, количественное значение предрасположенности должно превысить некий порог. Положение порога на нормальной кривой предрасположенности к заболеванию определяется частотой заболевания в популяции (рис. 11.2). Кривая предрасположенности к заболеванию у родственников также имеет нормальное распределение, но оно сдвинуто вправо по сравнению с распределением в популяции, так как предрасположенность к заболеванию у родственников больного выше, чем в среднем в популяции.

Такая модель наследования мультифакториальных заболеваний позволяла сделать некоторые предположения о том, как должно «себя вести» заболевание в семьях и популяции. В частности, при мультифакториальном наследовании заболевания ожидается, что уменьшение частоты заболевания у родственников 2-й степени родства по сравнению с родственниками 1-й и у родственников 3-й степени родства по сравнению с родственниками 2-й степени родства будет более резким, чем при доминантном наследовании с неполной пенетрантностью. Частота заболевания будет больше у родственников больных с более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, так как кривая предрасположенности таких больных должна быть расположена дальше за порогом. Если существуют различия в частоте заболевания для

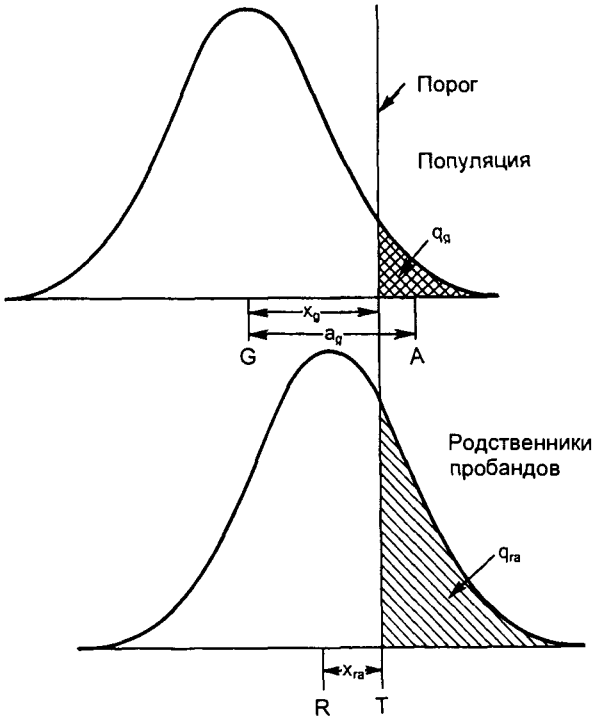


Рис. 11.2. Гипотетические кривые предрасположенности к мультифакториальному заболеванию в популяции и у родственников пробандов.

q_g — частота заболевания в популяции; q_{rg} — частота заболевания у родственников; G — среднее значение предрасположенности в популяции; x_g — расстояние от среднепопуляционного значения предрасположенности до порога (T); a_g — расстояние от среднепопуляционного значения предрасположенности до среднего значения предрасположенности у больных (A); R — среднее значение предрасположенности у родственников больных; x_{rg} — расстояние от среднего значения предрасположенности у родственников больных до порога.

разных полов, то родственники больного менее поражаемого пола болеют чаще, чем родственники больного, относящегося к чаще поражаемому полу. В этом случае также предполагают, что кривая предрасположенности индивидуумов, относящихся к менее поражаемому полу, должна быть расположена дальше от порога. Частота мультифакториального заболевания среди родственников больного 1-й степени родства приблизительно равна $\sqrt{q}$, где q — частота болезни в популяции. Разные исследователи предлагали и другие критерии для выявления мультифакториального наследования заболеваний.

Среднюю предрасположенность родственников больного можно определить по частоте заболевания родственников с помощью *статистик нормального распределения*. В этом случае единицей измерения является стандартное отклонение, которое используют для вычисления корреляций между родственниками[1]. Корреляции необходимы для того, чтобы рассчитать *наследуемость* соответствующего заболевания. Наследуемость можно определить как долю предрасположенности к заболеванию, обусловленную действием аддитивных генетических факторов, от всей предрасположенности, обусловленной действием как генетических, так и внешнесредовых факторов. Здесь следует пояснить, что распределение любого количественного признака в популяции (предрасположенность рассматривается как количественный признак) характеризуется средним значением и дисперсией, т.е. наблюдающейся изменчивостью значений количественного признака «вокруг» его среднего значения. Общая фенотипическая дисперсия признака (V_P), которая наблюдается непосредственно при изучении популяции, может быть подразделена на компоненты, такие как генотипическая дисперсия (V_G) и средовая дисперсия (V_E). В свою очередь генотипическую дисперсию можно подразделить на аддитивную (V_A) и доминантную (V_D) компоненты. Доминантная компонента измеряет отклонение от простой аддитивной модели за счет доминирования и эпистаза. Для выявления доминантной компоненты необходимо сравнение корреляций по изучаемому количественному признаку между сибсами, с одной стороны, и родителями и детьми — с другой. Подозрение на наличие доминантной компоненты возникает в том случае, когда корреляция между сибсами оказывается выше, чем между родителями и детьми. Можно ввести и другие компоненты в общую фенотипическую дисперсию, но, как правило, это не делают из-за сложности их оценки. В результате наиболее часто использу-

[1]Обычно исследователь располагает данными о частоте заболевания в популяции (g) и частоте заболевания среди родственников больных (ra). Эти данные позволяют рассчитать отклонение порога от среднепопуляционного значения предрасположенности (x) и отклонение среднего значения предрасположенности для родственников от среднепопуляционного значения предрасположенности (a). Из таблицы нормального распределения можно определить нормальное отклонение x и a в единицах стандартного отклонения (x_g и a_g). Из той же таблицы в единицах стандартного отклонения можно определить значение частоты заболевания среди родственников (x_{ra}). Тогда коэффициент корреляции между пробандами и родственниками составит $r = \frac{x_g - x_{ra}}{a_g}$. Наследуемость ($h^2$) равна 2r для родственников 1-й степени родства и дизиготных близнецов или 4r для родственников 2-й степени родства (деды и бабки, дяди и тетки).

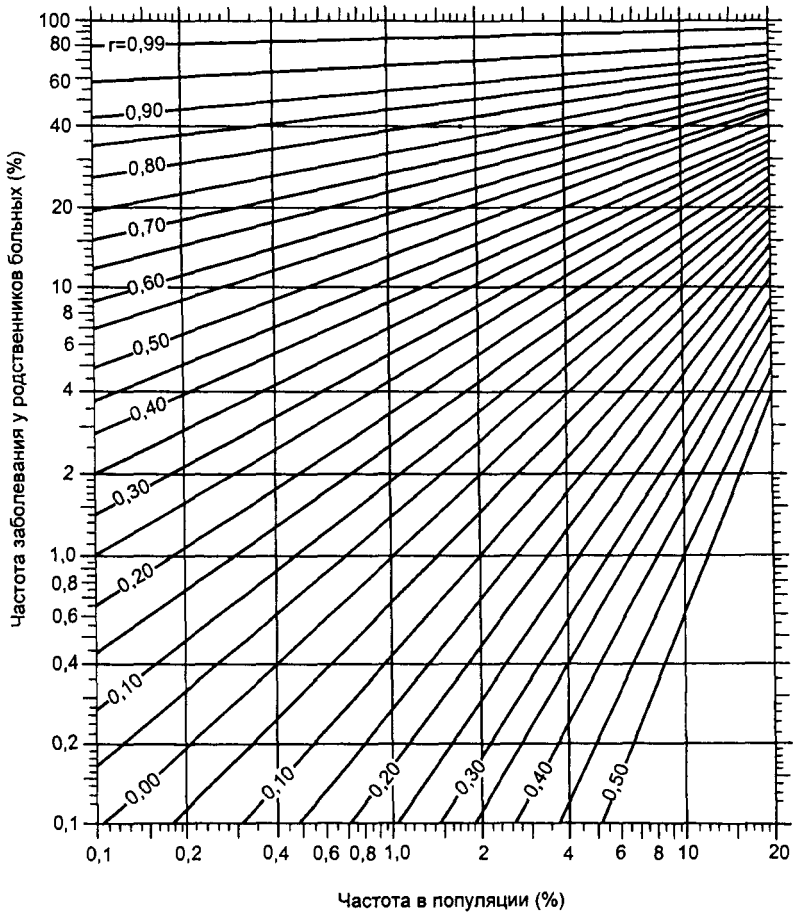


Рис. 11.3. Графы корреляций по предрасположенности (r) между родственниками и пробандами.

С их помощью можно получить оценку наследуемости (h^2), так как $h^2 = r$ для монозиготных близнецов и 2r для родственников 1-й степени родства и т.д. (из: *A.E.H.Emery*. Methodology in Medical Genetics. — Churchill Livingstone, 1976. — P. 60).

емая схема разложения общей фенотипической дисперсии выглядит так: $V_P=V_A+V_D+V_E$. В этом случае наследуемость $h^2=V_A/V_P$. Оба коэффициента наследуемости, т.е. рассчитанные через дисперсии, или корреляции, называются еще коэффициентами наследуемости в узком смысле, так как представляют часть генетической изменчивости заболевания, обусловленную аддитивным действием генов. Коэффициент наследуемости в широком смысле равен V_A+V_D/V_P. Коэффици-

ент наследуемости может принимать любые значения от 0 до 100 %. В том случае, когда он приближается к 100 %, может возникнуть подозрение, что изучаемое заболевание определяется действием одного главного гена.

Графы корреляций по предрасположенности между больными и их родственниками представлены на рис. 11.3. С их помощью можно легко определить приблизительные значения наследуемости (h^2) для любых предположительно мультифакториальных заболеваний.

Мультифакториальная модель наследования частых заболеваний была очень популярной у медицинских генетиков в 60—70-е годы XX в. Были получены оценки коэффициентов наследуемости для десятков хронических заболеваний, которые варьировали в широких пределах от 0,3 для инсулинзависимого сахарного диабета до 0,9 в случае биполярных психозов и системной красной волчанки. Большинство исследователей понимали, однако, что мультифакториальная модель наследования имеет небольшую практическую значимость, хотя и позволяет получать оценки повторного риска возникновения заболевания в семьях пробандов для родственников любой степени родства (эти оценки имеют не индивидуальный, а групповой или даже популяционный характер), которыми пользовались и продолжают пользоваться медико-генетические консультации. Теоретическая значимость модели мультифакториального наследования также не очень высока. Она очень абстрактна и неизбежно упрощает взаимодействие между генами, формирующими предрасположенность.

Для оценки доминантной и эпистатической компоненты требуется большой материал, включающий сотни или даже тысячи семей. Главное, модель мультифакториального наследования не дает возможности индивидуализировать гены, и потому путь от генов к заболеваниям через гипотетическую предрасположенность остается для исследователей, по образному выражению Ф. Фогеля и А. Мотульского, черным ящиком.

11.3. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МОДЕЛИ НАСЛЕДОВАНИЯ С ЭФФЕКТАМИ ГЛАВНОГО ГЕНА

Стремление генетиков упростить ситуацию в изучении частых заболеваний и перевести ее в форму удобную и перспективную для изучения — выявлять эффекты главного гена на мультифакториальном фоне привело к созданию нового класса моделей наследования частых заболеваний и количественных признаков и даже целого направления, получив-

шего название *генетической эпидемиологии*. Уместно заметить, что понятие *главного гена*, которое используют для построения моделей, несколько отлично от классического. В классическом понимании главный ген — это ген, эффекты которого необходимы и достаточны для формирования признака на любом генетическом и внешнесредовом фоне. В генетико-эпидемиологических моделях эффекты главного гена должны быть заметны на любом фоне, т.е. этот ген необходим, но не утверждается, что он достаточен для формирования признака. Иными словами, *главный ген может быть неполно пенетрантен*. При этом проблема, при какой пенетрантности можно считать ген главным, решается чисто статистическими методами. Первыми моделями такого рода были смешанная модель для аутосомного локуса Н. Мортона и С.МакЛина, общая модель для генетического анализа родословных Р.Эльстона и Дж.Стюарта и др. Эти модели позволяли на основе количественного сравнения теоретически ожидаемых частот пораженных родственников пробандов от разных типов браков, а также в родословных при разных моделях наследования с реально наблюдаемыми частотами выбирать наиболее адекватную модель наследования признака. Предполагалось, что таким путем можно будет найти частые заболевания, наследование которых лучше описывается моногенной моделью, чем мультифакториальной моделью или моделью культурального, т.е. негенетического, наследования. Модели обычно сравнивали с помощью *теста отношение правдоподобий*. На деле лучшее соответствие наследования заболевания моногенной модели должно было означать, что в исследованной выборке семей с определенным заболеванием могут присутствовать в большем или меньшем количестве семьи, в которых наблюдается менделирование, а заболевание обусловлено главным геном. При этом, правда, всегда оставался открытым вопрос, нет ли еще одной или многих моделей наследования, которые дадут еще лучшее соответствие теоретически ожидаемых и наблюдаемых частот пораженных тем или иным заболеванием. Так или иначе использование комплексного сегрегационного анализа для выявления моногенно наследуемых форм среди мультифакториальных заболеваний оказалось успешным лишь в очень ограниченном числе случаев: при раке молочной железы (после чего были идентифицированы два гена рака молочной железы *BRCA1* и *BRCA2*), рака предстательной железы и такого количественного признака, как уровень IgE. В большинстве случаев однозначно выбрать между моделью менделевского наследования и моделью мультифакториального наследования было чрезвычайно трудно или даже невозможно.

11.4. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Следует заметить, что сама идея генетической гетерогенности мультифакториальных заболеваний и наличие в их составе редких менделирующих форм, которая эксплуатируется в моделях комплексного сегрегационного анализа, оказалась плодотворной для выделения таких форм на основе клинического подразделения с выявлением каких-то особенностей в симптоматике или течении заболевания с последующим подтверждением менделевского наследования этих форм с помощью классического сегрегационного анализа. Первым примером такого рода явилось выделение из ИБС Гольдштейном и Брауном в конце 70-х годов XX в. особой формы, так называемой семейной *гиперхолестеринемии*, обусловленной, как позднее было показано, дефектом рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и соответственно мутациями в гене рецепторов ЛНП. Семейная гиперхолестеринемия наследуется как неполно доминантный признак. Еще одним примером успешного выделения менделирующих форм из в целом мультифакториального заболевания на основе особенностей клинической симптоматики является *MODY*, или *диабет взрослых у молодых*. В последнее время MODY был подразделен еще на несколько форм, но для этого подразделения использовали уже методы анализа сцепления и картирования генов, как для классических моногенных заболеваний. Редкие менделирующие формы, выделенные на клинической основе, были обнаружены при многих мультифакториальных заболеваниях (табл. 11.1).

Таблица 11.1. **Редкие мутантные формы некоторых мультифакториальных заболеваний**

Заболевание	Редкая форма	Мутации в гене
Гиперлипидемия (ИБС)	Семейная гиперхолестеринемия	*LDLR, 19p13.2*
	Семейный дефект Apo-B-100	*Apo-B, 2p23—p24*
Эссенциальная гипертония	Альдостеронизм, исправляемый глюкокортикоидами	Неравный кроссинговер между генами синтазы альдостерона и стероид-11β-гидроксилазы
	Синдром Лиддля (псевдоальдостеронизм)	
	Псевдогипоальдостеронизм, тип 2 (синдром Гордона)	Ген эпителиального натриевого канала (*SCNN2, SCNN3*)

Продолжение табл. 11.1

Заболевание	Редкая форма	Мутации в гене
	Синдром избытка минералокортикоидов	Ген почечной 11β-гидроксистероиддегидрогеназы
Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД)	MODY2	Ген инсулина
		Ген рецептора инсулина
	MODY3	Ген глюкокиназы
		Ядерный фактор гепатоцитов 1α
	MODY1	Ядерный фактор гепатоцитов 4α

Кроме тех заболеваний, которые в качестве примера представлены в табл. 11.1, известны многие другие мультифакториальные заболевания, в рамках которых выделены менделирующие заболевания (язвенная болезнь желудка — синдром Золлингера, хронический панкреатит — семейный панкреатит и т.д.).

11.5. АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Даже раньше, чем была предложена модель мультифакториального наследования Д.Фолкнером, в литературе появились результаты первых исследований по ассоциациям между отдельными полиморфными генами и частыми неинфекционными и инфекционными заболеваниями. Идеология этих исследований проста: если гены имеют отношение к развитию частых заболеваний, то их определенные аллели, которые можно назвать предрасполагающими, должны встречаться у больных чаще, чем в популяции[1]. Другие аллели того же

1Для установления статистически достоверных ассоциаций чаще всего применяют метод вычисления относительного риска Вульфа. Его преимущество заключается в том, что он позволяет объединять данные, полученные в разных исследованиях, а также проверять, нет ли различий между такими данными. В качестве показателя ассоциации используют относительный риск, который указывает, насколько чаще заболевание наблюдается у лиц с определенным аллелем, чем у лиц с другим аллелем или аллелями. Для вычисления относительного риска необходимо знать: число больных (k) с аллелем маркерного локуса *a*, число лиц в контроле (l) с аллелем маркерного локуса *a*, число больных (m) с аллелем маркерного локуса *b*, число лиц в контроле (n) с аллелем маркерного локуса *b*. Тогда относительный риск (R) будет равен: kn/lm. Важно подтвердить, что полученный относительный риск статистически значим. Для этого применяют тест χ^2 для разным способом пред-

гена должны встречаться реже, чем в популяции, и формально должны выполнять защитную роль. Первые исследования ассоциаций между группой крови АВ0 и различными заболеваниями были выполнены еще в 20-е годы XX в. в Институте им. Н.К.Кольцова, хотя в литературе в качестве первых упоминаются работы английских авторов по ассоциации группы крови АВ0 и рака желудка, проведенные в 50-е годы. Поиск ассоциаций между различными полиморфными системами и разными заболеваниями активно продолжается до сих пор. Его всплеск связан с изучением генов главного комплекса гистосовместимости HLA, для которых был показан очень высокий полиморфизм, а вскоре выявлены ассоциации со многими хроническими заболеваниями, особенно теми, в патогенезе которых предполагалась существенная аутоиммунная компонента. К последним относятся анкилозирующий спондилит, при котором антиген В27 встречается у 90 % больных, болезнь Рейтера (тот же антиген В27 встречается почти у 80 % больных при его частоте в популяции 5 %), псориаз (частота антигена Cw6 у больных составляет почти 80 %, а в популяции 33 %) и т.д. Второй всплеск интереса к поискам ассоциаций связан с изучением ДНК-полиморфизма разных типов, который выявляется практически во всех генах человека по мере их идентификации. Исследование ассоциаций генов системы HLA и ДНК-полиморфизмов в других генах в отличие от первых исследований ассоциаций между полиморфными генами и хроническими заболеваниями, которые имели случайный характер, стали более целенаправленными, исходящими из имеющихся представлений о патогенезе заболевания, с которым пытаются установить ассоциацию определенной генетической системы, т.е. используется представление о *генах-кандидатах*. В табл. 11.2 представлены некоторые данные об ассоциациях ДНК-полиморфизма ряда локусов и некоторыми частыми хроническими заболеваниями.

Принципиально важен вопрос о том, *что означают ассоциации между полиморфными генами и хроническими заболеваниями*. Теоретически возможны несколько вариантов. Первый предполагает, что соответствующий ген имеет непосредственное отношение к формированию предрасположенности, поскольку его продукт прямо или косвенно задействован в патогенезе заболевания. Из табл. 11.2 ясно, что гены *ApoE* или *ApoB*, например, имеют самое непосредственное отноше-

←

ставленных данных по частоте аллелей маркерного локуса среди больных и здоровых в независимых исследованиях. Следует помнить, что риск выявления ложных ассоциаций (особенно при одновременном изучении большого количества маркерных систем) достаточно высок, а обнаружение специфической ассоциации только в одном исследовании считается недостаточным для доказательства такой ассоциации.

Таблица 11.2. **Ассоциации между некоторыми молекулярными маркерами и мультифакториальными заболеваниями**

Заболевание	Ген	Предрасполагающие аллели
Гиперлипидемия (ИБС)	*Apo-E*	*ε4*
	Apo-B	*X*-аллель ПДРФ
	Apo-Al—C3—A4	?
	Печеночная липаза (LIPC)	Редкие аллели
Эссенциальная гипертония	Ген ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*)	Делеционный аллель в *16* интроне
	Ангиотензиноген	*Thr174* → *Met*
		Met235 → *Thr*
	AT1	*A1166* → *C*

ние к липидному обмену и, следовательно, могут влиять на возникновение гиперлипидемии. В других случаях патогенетический механизм ассоциаций остается неясным.

Второй вариант возникновения ассоциации более сложен. В этом случае ассоциирующий ген не имеет никакого отношения к заболеванию, но неравновесно сцеплен с другим геном, который и является собственно предрасполагающим геном. На основании стандартной процедуры выявления ассоциаций выбрать, какой из вариантов является правильным, не представляется возможным. Ген, обнаруживающий ассоциацию, или неравновесно сцепленный с ним ген предрасположенности по определению не может быть главным геном. Напомним, что операционально главным геном может быть такой ген, в котором есть мутации, не встречающиеся у здоровых индивидуумов. В то же время в случае ассоциации мы имеем дело с полиморфным геном и аллели этого гена, чаще встречающиеся у больных, реже, но обязательно встречаются и у здоровых людей. Ассоциации могут также обусловливаться эпистатическим взаимодействием между генами, стратификацией популяции, в которой исследуют ассоциации, и другими причинами. В целом выявленные ассоциации между полиморфными генами и частыми заболеваниями не противоречат представлениям о мультифакториальном наследовании этих заболеваний. Есть только отдельные работы, в которых предпринимались попытки подтвердить это экспериментально. Одна из таких работ была сделана Н.Мортоном, который показал, что два гена, ассоциирующие с ИБС, взаимодействуют между собой аддитивно.

В то же время другая линия исследований — изучение факторов риска при МФЗ — убедительно показывает слож-

ную природу многих частых заболеваний. Эта линия исследований может рассматриваться тоже как поиск ассоциаций, но факторы риска могут быть не только генетическими, но и внешнесредовыми и достаточно сложными по своей природе. Например, для ИБС в качестве установленных факторов риска выступают позитивный семейный анамнез, повышенное содержание холестерина липопротеинов низкой плотности и пониженное — холестерина липопротеинов высокой плотности, высокий уровень апоВ, липопротеина *а*, фибриногена плазмы, гипертония, ожирение и увеличенное количество гомоцистеина. Все перечисленные факторы риска сами по себе наследуются мультифакториально и в значительной степени независимы друг от друга, поэтому при расчете риска для конкретного индивидуума их эффекты суммируются. Кроме генетически обусловленных факторов риска ИБС, в обширных эпидемиологических исследованиях выявлены внешнесредовые факторы риска, в том числе диета с высоким содержанием жиров, сидячий образ жизни и курение. Сходным образом картина выглядит для других мультифакториальных заболеваний (МФЗ), таких как гипертоническая болезнь или сахарный диабет, бронхиальная астма и т.д.

Совершенно очевидно, что патогенетические представления о природе частых заболеваний больше соответствуют мультифакториальной обусловленности их предрасположенности, хотя существование моногенных форм для большинства МФЗ заставляет нас с осторожностью относиться к такой параллели, как сложность патогенеза — сложность генетики.

11.6. КАРТИРОВАНИЕ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Новые возможности в изучении генетики МФЗ появились в связи с успешной реализацией программы «Геном человека». Как известно, одной из основных целей этой программы является картирование генов, составляющих геном. Для того чтобы картировать ген наследственного заболевания, надо обнаружить его сцепление с маркерными генами. Маркерный ген должен обязательно быть полиморфным. Чем выше полиморфизм маркерного гена, тем больше его информативная ценность для анализа сцепления. У человека, учитывая небольшой размер семей, сцепление маркерного гена и гена заболевания можно выявить только тогда, когда оба гена не только находятся в одной хромосоме, но и физически расположены достаточно близко друг к другу. Из этого следует, что если мы заранее не имеем предположений о том, где распо-

ложен ген, вызывающий заболевание, то для его локализации в нашем распоряжении должно быть большое количество полиморфных генетических маркеров, достаточно близко расположенных друг к другу, чтобы как можно реже разделяться кроссинговером и перекрывающих таким образом все 23 хромосомы (хромосому *Y* в большинстве случаев можно исключить). По расчетам Ботстейна, таких маркеров должно быть несколько сотен на геном. Очевидно также, что должна быть известна локализация этих генетических маркеров в каждой хромосоме относительно друг друга. Этим условиям удовлетворяют только ДНК-маркеры. Сначала это были маркеры, проявляющие ПДРФ, затем им на смену пришли микро- и мини-сателлиты, различающиеся числом простых повторов нуклеотидов в определенных участках хромосомы. Наконец, в настоящее время наиболее часто для анализа сцепления используют так называемый *однонуклеотидный полиморфизм* (ОНП). ОНП теоретически наблюдаются с частотой 1 на 100—300 нуклеотидов, по форме они представляют собой диаллельные полиморфизмы. При такой частоте ОНП удовлетворяют требованиям, которые предъявляются к маркерам для широкомасштабного исследования сцепления.

Сама идея картировать гены предрасположенности к МФЗ существует давно, однако ее реализация, как должно быть ясным из предыдущих рассуждений о маркерах, не могла до последнего времени осуществиться. Действительно, если есть гены предрасположенности к определенному МФЗ, то они должны быть сцеплены с заболеванием. Однако в отличие от менделирующих заболеваний, когда только один ген должен быть сцеплен с заболеванием, но зато это сцепление должно быть абсолютным, при МФЗ сцепление должно выявляться для всех генов, участвующих в формировании предрасположенности, однако это сцепление будет неполным, так как соответствующий ген встречается не у всех больных с МФЗ. Чем меньший вклад гена в формировании предрасположенности, тем слабее он должен быть сцеплен с заболеванием. Первыми кандидатами на обнаружение сцепления являются гены, ассоциирующие с МФЗ, но они вовсе не обязательно действительно должны оказаться сцепленными с заболеванием, поскольку теоретически ассоциация, как уже было сказано, может быть обусловлена неравновесием по сцеплению с другим геном, собственно определяющим предрасположенность, а этот ген может быть расположен в другой хромосоме и физически может быть не сцеплен с полиморфным геном, проявляющим ассоциацию.

К настоящему времени проведено большое число исследований сцепления между различными генами-кандидатами и разными мультифакториальными заболеваниями. Вместо того чтобы анализировать результаты этих многочисленных

исследований, в качестве примера остановимся на анализах сцепления для бронхиальной астмы, проведенных методом геномного скрининга, который позволяет одновременно выявлять все участки всех хромосом, проявляющих сцепление с бронхиальной астмой (табл. 11.3).

Таблица 11.3. **Результаты изучения сцепления бронхиальной астмы с различными участками генома человека**

Исследовательские проекты	Хромосомы с потенциальным сцеплением	Хромосомы с подтвержденным сцеплением
Оксфорд — американское совместное исследование	4, 6, 7, 11, 13, 16	16, 13, 4
европеоиды	*5q23-31, 6p21.3-23, 11p15, 12q14-24.2, 13q21.3, 14q11.2-13, 19q13, 5p15, 17p11.1-q11.2*	
негры	*2q33, 12q14—24.2, 21q21*	
латиноамериканцы		
Гаттериты	*5q23-31, 12q15-24.1, 19q13, 21q21, 3p24.2-22*	

Одно исследование было проведено в Оксфорде, второе в США в рамках совместного проекта по изучению генетики астмы и третье — для гаттеритов Северной Дакоты. Из результатов этих трех исследований вытекает, что *достаточно большое количество локусов возможно сцеплено с бронхиальной астмой*. Однако только часть из них выявлена больше чем в одном исследовании. К последним относятся локусы в *5q, 6p, 11q, 12q* и *13q*. В ряде случаев ранее с помощью ассоциаций было показано, что в сцепленных с астмой регионах хромосом локализуются гены-кандидаты. Так, в *11q13* картирован ген рецептора иммуноглобулина Е, в *5q* — гены цитокинов, в *12q* — гены инсулинподобного фактора роста, синтазы закиси азота, альфа-интерферона и ряд других генов, в *6q* — ген фактора некроза опухолей и главный комплекс гистосовместимости и т.д. В других работах, в которых также использовали геномный скрининг для выявления хромосомных регионов, проявляющих сцепление с бронхиальной астмой, сцепление локусов, картированных в *5q, 6p, 11q, 12q* и *13q*, не подтвердилось.

Мы не будем далее развивать тему генетической основы патогенеза бронхиальной астмы, а отметим, что сходные по форме результаты геномного скрининга на выявление регионов хромосом, сцепленных с тем или иным частым заболева-

нием, проведены для обеих форм сахарного диабета, колита, ожирения, псориаза, рассеянного склероза, атеросклероза и др. Это сходство заключается в том, что ряд хромосомных регионов обнаруживает не очень ярко выраженное сцепление с перечисленными заболеваниями, т.е. пока условно картируется множество локусов, формирующих предрасположенность к МФЗ, и это является еще одним доказательством того, что природу частых заболеваний, по крайней мере основной массы случаев каждого заболевания, не удается упростить до эффектов главного гена.

В то же время еще сохраняется надежда на то, что планомерное и масштабное изучение ассоциаций и сцепления генов-кандидатов по патогенезу позволит выявить такие МФЗ (или отдельные клинические формы МФЗ), предрасположенность к которым может быть описана взаимодействием аддитивным или неаддитивным небольшого числа генов в рамках так называемых олигогенных моделей. Мерилом реальности таких моделей будет служить то, какая часть предрасположенности к тому или иному МФЗ может быть объяснена олигогенной моделью.

Заболевания, в этиологии которых существенна генетическая компонента, но характер наследования которых не может быть объяснен простыми менделевскими правилами, образуют группу так называемых мультифакториальных заболеваний. К ним относятся практически все частые неинфекционные заболевания и изолированные врожденные пороки развития. Предполагают, что в основе мультифакториальных заболеваний лежит взаимодействие большого количества генетических и внешнесредовых факторов.

Для объяснения характера наследования мультифакториальных заболеваний предложена так называемая пороговая модель, согласно которой генетическая и внешнесредовая компоненты предрасположенности к заболеванию имеют нормальное распределение в популяции. Предрасположенность больных превышает гипотетический порог, положение которого на кривой нормального распределения задается частотой заболевания в популяции.

При мультифакториальных заболеваниях (в отличие от моногенных) повторный риск не является постоянной величиной, а зависит от числа пораженных родственников в семье, тяжести заболевания у пробанда, а при разной поражаемости полов — от пола пробанда.

Наследуемость служит оценкой доли в общей фенотипической изменчивости предрасположенности к заболеванию, изменчивости, обусловленной генетическими факторами.

В развитие модели мультифакториального наследования были разработаны многочисленные статистические модели наследования с учетом возможного эффекта главного гена. Все эти модели в большей или меньшей степени базируются на отклонении в характере распределения предрасположенности от кривой нормального распределения.

Использование этих моделей, а также иных подходов позволило выделить среди некоторых мультифакториальных заболеваний моногенно наследующиеся формы, примерами которых являются MODY (диабет взрослых у молодых) и семейная гиперхолестеринемия, обусловленная недостаточностью рецепторов липопротеинов низкой плотности.

Одним из способов выявления генов, которые могут иметь отношение к предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям, является изучение ассоциаций между различными генетически полиморфными системами и соответствующими заболеваниями. В качестве меры силы ассоциации используют коэффициент Вульфа.

В настоящее время предпринимаются попытки выявления генов предрасположенности к различным мультифакториальным заболеваниям с помощью анализа сцепления заболеваний с полиморфными генетическими маркерами.

Глава 12 ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Главу «Фармакогенетика» логично расположить за главой «Мультифакториальное наследование», поскольку в особенностях генетической обусловленности реакций организма на лекарства и, в частности, метаболизма лекарственных препаратов и связанных с ним побочных реакций в ответ на прием лекарственных препаратов, с одной стороны, и генетической природой предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям — с другой, есть много общего.

Термин *«фармакогенетика»* был предложен А.Мотульски в 1957 г. для раздела генетики, который изучает генетический контроль метаболизма лекарств. Позднее к фармакогенетике стали относить также изучение тех наследственных болезней, симптомы которых проявляются или усиливаются при приеме некоторых лекарственных средств. В более общем виде фармакогенетику можно определить как *изучение генетической изменчивости, ассоциирующей с дифференциальным ответом разных индивидуумов на прием лекарств.*

То что эффективность действия различных лекарств на разных людей значительно различается, факт хорошо известный. По тому, какой лечебный эффект достигается от применения любого препарата, вся популяция может быть разделена на *хорошо отвечающих, слабоотвечающих* и *среднеотвечающих.* Последняя группа в большинстве случаев количественно является основной. В европейской популяции, например, примерно 20 % людей не отвечают на прием β-блокаторов, более 50 % — на прием β-агонистов и более 30 % — на прием трициклических антидепрессантов. Широко варьирует также процент лиц с повышенной чувствительностью к действию разнообразных лекарственных средств. Причинами такой различной чувствительности могут быть особенности метаболизма лекарств, различная способность лекарств связываться с мишенями для их действия, различия в количестве мишеней, различия в патогенезе определенного заболевания у разных лиц. Все эти причины могут быть обусловлены в большей или меньшей степени генетически. Кроме того, различия в ответе на лекарственные препараты могут быть обусловлены факторами внешней среды, такими как стиль жизни, диета, прием других медикаментов и др.

Фармакогенетика наиболее интенсивно изучала связь между эффективностью действия лекарств и особенностями их метаболизма у разных индивидуумов.

12.1. МОНОГЕННЫЙ КОНТРОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

По крайней мере для 5 препаратов показан моногенный контроль их метаболизма. По-видимому, первым из них был изониазид, который широко используют для лечения больных туберкулезом. Исследование метаболизма изониазида показывало, что все больные, как, впрочем, и здоровые люди, делятся на две группы — *быстрых и медленных инактиваторов* изониазида (рис. 12.1). У быстрых инактиваторов уровень изониазида в крови, поднявшись после приема препарата, быстро снижается, у медленных — высокое содержание этого препарата в крови сохраняется какое-то время. Семейные исследования позволили показать, что медленные инактиваторы изониазида гомозиготны по рецессивному аллелю гена N-ацетилтрансферазы. Этот печеночный фермент участвует во второй фазе биотрансформации лекарственных препаратов, о чем будет сказано дальше. У медленных инактиваторов в связи с тем, что изониазид длительное время сохраняется в большой концентрации в крови, могут наблюдаться различные побочные эффекты. Некоторые аллельные варианты гена N-ацетилтрансферазы, очевидно, предрасполагают к развитию периферической нейропатии у больных, принимающих этот препарат. В Европе примерно 50 % людей — это медленные инактиваторы.

Достаточно давно известно еще одно лекарственное средство, метаболизм которого контролируется моногенно. Это суксаметоний, который используют во время наркоза как средство для расслабления скелетной и дыхательной мускулатуры. Суксаметоний разрушается псевдохолинэстеразой плазмы крови. Так же как в случае с изониазидом, в популяции существуют быстрые и медленные инактиваторы суксаметония. Медленные инактиваторы являются гомозиготами по рецессивному аллелю гена псевдохолинэстеразы. У таких лиц, встречающихся с частотой примерно 1:2000, апноэ после введения суксаметония может продолжаться длительное время, и больные могут погибнуть от наркоза, если не принимают специальные меры.

Метаболизм еще одного препарата, используемого для ингаляционного наркоза — галотана, также, по-видимому, контролируется моногенно. У чувствительных к галотану лиц во время наркоза развиваются мышечная ригидность и гипертермия, которые, если не купируются, могут привести к смерти. Замедленная инактивация этого препарата наследуется как доминантный признак и встречается с частотой 1:10 000. Поскольку злокачественная гипертермия, вероятно, генетически гетерогенное состояние, то такая низкая частота

Рис. 12.1. Распределение частот концентраций изониазида в крови индивидуумов через 6 ч после приема стандартной дозы препарата.

Распределение является бимодальным, отражая существование двух фенотипов — быстрых и медленных инактиваторов изониазида (из: *J.J. Nora, F.C. Fraser.* Medical Genetics: Priciples and Practice. Lea a. Febiger, Philadelphia, 1974. — P. 221, fig, 13-1).

его в популяции может свидетельствовать о выраженном давлении отбора против генов, обусловливающих данное состояние. Причина этого, однако, не ясна, так как о других проявлениях гена(ов) гипертермии ничего неизвестно.

Моногенно также контролируется обмен тиопуринов (6-меркаптопурин, 6-тиогуанин и др.), которые широко используют для подавления аутоиммунного ответа при лечении лейкозов. На второй фазе биотрансформации тиопуринов происходит их метилирование с помощью тиопуринметилтрансферазы. В гене этого фермента обнаружен полиморфизм, один из аллелей резко снижает активность фермента, так что у гомозигот он практически не обнаруживается. В результате у лиц с таким генотипом деградация тиопуринов происходит медленно, что служит причиной появления побочных эффектов, в том числе лейкопении и токсического поражения печени.

Еще для одного лекарственного препарата — дебрисоквина, который используют для лечения гипертонии, обнаружен моногенный генетический контроль его метаболизма. Медленные метаболизаторы этого препарата гомозиготны по одному из аллелей гена *CYP2D6*, ответственного за гидроксили-

рование дебрисоквина, которое происходит во время первой фазы биотрансформации ксенобиотиков. Ген *CYP2D6* входит в состав пучка генов *CYP2D*, локализующихся в хромосоме *22*. В этом гене выявлено 9 полиморфизмов, которые ассоциируют с особенностями метаболизма более чем 30 лекарств, включая антагонисты β-адренергических рецепторов, нейролептики и антидепрессанты.

Все перечисленные выше случаи замедленной деградации лекарственных препаратов и возникающих в связи с этим побочных реакций наследуются как менделевские признаки аутосомно-рецессивные или аутосомно-доминантные, что было показано для некоторых из перечисленных фармакологических средств в семейных исследованиях. Это значит, что гены, ответственные за особенности метаболизма соответствующих лекарств, являются главными и их проявление практически не модифицируется ни другими генами, участвующими в метаболизме указанных лекарств, ни внешнесредовыми воздействиями.

Следует, однако, заметить, что только небольшая часть фармакогенетических исследований базируется по понятным причинам на семейных исследованиях. Основную массу исследований проводят на больных. В этом случае указанием на менделевское наследование особенностей метаболизма лекарства может служить характер распределения показателей метаболизма в группе больных.

12.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Изучение кинетики метаболизма лекарственных препаратов показывает, что она может быть трех типов. У обследуемых уменьшение концентрации лекарственного препарата во времени может формировать кривую нормального распределения, о которой уже говорилось в предыдущей главе, и это свидетельствует о влиянии большого количества факторов, как генетических, так и негенетических на метаболизм изучаемого препарата.

В других случаях испытуемых разделяют на две или три группы, и распределения показателя метаболизма исследуемого лекарственного препарата в этих группах не перекрываются или перекрываются только частично (см. рис. 12.1). Такая би- или тримодальность распределения по метаболизму определенного лекарства среди испытуемых позволяет заподозрить, что метаболизм препарата находится под моногенным контролем.

12.3. АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ И МЕТАБОЛИЗМОМ ЛЕКАРСТВ

Для большинства исследованных описанным выше образом лекарств не найдено моногенной обусловленности их метаболизма даже тогда, когда возникают побочные эффекты от лекарственной терапии, обусловленные замедленным метаболизмом лекарства. В этом случае предполагают, что побочные эффекты препарата имеют мультифакториальную природу, и выявление генов, предрасполагающих к побочным реакциям, проводят с помощью анализа ассоциаций между генетическим полиморфизмом и такими фенотипическими признаками, как эффективность лекарственного препарата, побочные эффекты и др., т.е. на популяционно-генетической основе. Поиски ассоциаций между полиморфизмом в отдельных генах и отсутствием эффекта от лекарственной терапии, а также побочными эффектами лекарственных веществ с самого начала подобных исследований имели более очевидные основания, чем сходные исследования при мультифакториальных заболеваниях. Это объясняется лучшей изученностью метаболизма лекарств.

Общая схема метаболизма препаратов включает, как известно, *два этапа*, представляющие собой *последовательность ферментативных превращений. На первом этапе*, после того как лекарственный препарат всасывается в кишечнике и попадает в кровь, происходит окисление лекарства с помощью цитохром Р450-зависимых монооксигеназ. В настоящее время известно более 50 цитохром Р450-ферментов, причем два из них — CYP3A4 и CYP2D6 наиболее часто задействованы в этом процессе. Для ряда генов этой системы выявлены полиморфизмы, в том числе для *CYP1A1, CYP1B1, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6* и *CYP2E1*. Связь некоторых из этих полиморфизмов с особенностями метаболизма лекарств стала очевидной в последнее время. Так, нулевой аллель гена *CYP2D6* ответствен за накопление в организме значительного числа препаратов, в том числе β-блокаторов, антидепрессантов, нейролептиков и некоторых других и обусловленной этим накоплением токсичностью, а также отсутствием лечебного эффекта от указанных препаратов. Эти негативные эффекты нулевого аллеля гена *CYP2D6* должны проявляться на популяционном уровне, так как частота гомозигот по нулевому аллелю в европейских популяциях составляет около 6 %. К противоположному эффекту — сверхбыстрому превращению тех же лекарств — предрасполагает другой аллель гена *CYP2D6,* который, как недавно показано, представляет собой тандемные копии (вплоть до 13 копий) гена *CYP2D6.* Естественно, что лицам с такими аллелями гена *CYP2D6* для дости-

жения терапевтического эффекта требуются существенно бóльшие дозы препаратов, метаболизируемых с участием *CYP2D6*. К примерам необычного, иногда патологического эффекта на прием лекарств, связанного с полиморфизмом в ряде генов, относятся повышенная кровоточивость при приеме варфарина, ассоциирующая с полиморфизмом в *CYP2C9*, и выраженная токсичность 5-флюоурацила, обусловленная полиморфизмом в гене дигидропиримидиндегидрогеназы.

На втором этапе биотрансформации лекарств происходят сульфатирование, ацетилирование или глюкуронирование образовавшихся продуктов, в которых участвуют многие ферменты, включая глутатион-S-трансферазы, N-ацетилтрансферазы и UDP-глюкуронозилтрансферазы. Конечно, эта упрощенная схема, так как лекарственные препараты, попадая в организм, взаимодействуют не только с ферментами, которые их метаболизируют, но и с другими белками, в частности с рецепторами, сигнальными белками и др., генетическая изменчивость которых также может иметь отношение к эффективности действия лекарств. Кроме того, выведение из организма продуктов превращения лекарств, которое иногда рассматривают как третий этап их метаболизма, обеспечивается Р-гликопротеинами или транспортными АТФазами и альбумином. Вариации в их структуре тоже могут вносить вклад в эффективность действия лекарственного средства и время существования потенциально опасных метаболитов в организме больного.

Полиморфизм в белках, на которые направлено действие лекарства, также может быть причиной токсичности препаратов. Показано, что причиной дискинезии при приеме нейролептиков может быть полиморфизм в гене *D3* рецептора допамина. При бронхиальной астме мишенями антиастматических препаратов являются 5-липооксигеназа и β_2-адренергический рецептор. Выявлено, что полиморфизм в этих двух белках имеет прямое отношение к эффективности антиастматических препаратов. Большой и пополняющийся список генетических полиморфизмов, имеющих отношение к эффективности лекарств и их побочным эффектам, можно найти в Интернете на сайте www.sciencemag.org/feature/data/.

Как любой полиморфизм, полиморфизм по генам ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, а также других белков-мишеней лекарств, обладает отчетливым этническим своеобразием, впрочем, довольно плохо исследованным. Например, у европейцев гомозиготы по нулевому аллелю гена *CYP2D6* встречаются с частотой около 6 %, в то время как у американских негров частота такого генотипа составляет только 2 %, а у монголоидов — менее 1 %. В то же время у монголоидов с заметными частотами встречаются аллели этого гена, которые существенно снижают ак-

тивность фермента. Сходная ситуация определена для частот «нулевого» фенотипа по гену *CYP2C19*: его частота среди европеоидов составляет 3—5 %, а среди китайцев — около 20 %, поэтому дозы препаратов, метаболизируемых с участием указанных ферментов, в том числе антидепрессантов, которые назначают в восточных странах, обычно существенно меньше европейских. Значительные межэтнические различия известны также для частот аллелей в генах *CYP2E1*, алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, ферментов, участвующих в метаболизме этанола. Следует заметить, что низкая эффективность метаболизма этанола, обеспечиваемого альдегиддегидрогеназой, обусловлена гомозиготностью по аллелю гена этого фермента, при которой активность альдегиддегидрогеназы оказывается близкой к нулю.

До сих пор фармакогенетика имела дело преимущественно с полиморфизмом отдельных генов, ассоциирующих с особенностями метаболизма тех или иных лекарств. Однако поскольку процессы метаболизма организованы в цепи, то совершенно очевидно, что целесообразно исследовать влияние полиморфизма во всех или по крайней мере во многих генах, продукты которых являются звеньями этих цепей. В связи с этим предполагают, что на следующем этапе развития фармакогенетики будет проводиться полномасштабный геномный скрининг для выявления всех генетических ассоциаций с различными отклонениями в действии лекарственных препаратов. В планировании и проведении такого рода исследований с неизбежностью придется использовать оптимальную популяционно-генетическую стратегию.

12.4. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ С НЕКОТОРЫМИ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ

Для фармакогенетики представляет также интерес изучение механизмов возникновения патологических реакций на прием лекарственных препаратов у лиц с некоторыми наследственными болезнями.

Наиболее часто в популяционном смысле такие осложнения в виде гемолитических кризов наблюдают у больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД)[1]

[1]Ген Г-6-ФД картирован в хромосоме *X*, а недостаточность Г-6-ФД наследуется как *X*-сцепленное рецессивное состояние. Клинически различают 5 классов недостаточности Г-6-ФД в зависимости от уровня активности фермента. В 1-й класс относят такую недостаточность фермента, при которой наблюдается хроническая несфероцитарная гемоли-

после приема примахина и некоторых сульфамидных препаратов, поскольку это наследственное состояние широко распространено во многих регионах мира.

Если при недостаточности Г-6-ФД причина развития гемолитической анемии в ответ на прием антималярийных препаратов не вполне очевидна, то возможное токсическое действие салицилатов и некоторых других лекарств при синдроме Криглера—Найяра более или менее объяснимо. Этот синдром, который еще называют врожденной семейной негемолитической желтухой, обусловлен недостаточностью глюкурозилтрансферазы. У новорожденных с данным рецессивным синдромом может развиться ядерная желтуха, и некоторые из них погибают в первые дни жизни. Позднее у части больных возникает билирубиновая энцефалопатия. Ген синдрома локализован в хромосоме *2*, он выделен и клонирован. Различают два типа синдрома в зависимости от того, обнаруживается или нет при специальном биохимическом исследовании какая-либо остаточная активность этого фермента. Лабораторные тесты выявляют у больных с указанным синдромом гипербилирубинемию, обусловленную неконъюгированным билирубином. Высокая концентрация этого билирубина связана с его неспособностью из-за дефекта фермента связываться с глюкуронидом. Поскольку это одна из основных реакций дезактивации лекарственных препаратов на втором этапе их биотрансформации, то становится понятной причина возможных осложнений от приема ряда лекарств (особенно салицилатов) у больных с синдромом Криглера—Найяра.

При некоторых формах печеночных порфирий, в частности при острой перемежающейся порфирии[1] и смешанной пор-

тическая анемия. Как следствие гемолитической анемии у больных возникает спленомегалия. У некоторых больных появляется также хроническая гранулематозная болезнь. В следующих 3 классах гемолитическая анемия развивается при воздействии различных провоцирующих факторов, в первую очередь конских бобов. В 5-м классе активность Г-6-ФД повышена. Недостаточность Г-6-ФД является причиной недостаточной регенерации NADP, кофермента, играющего важную роль в защите клетки от повреждающего действия кислорода. Описано большое число мутаций в гене Г-6-ФД, изучена их молекулярная природа.

[1]Острая перемежающаяся порфирия наследуется как аутосомно-доминантное состояние и характеризуется повторными приступами болей в животе, желудочно-кишечными расстройствами, разнообразными неврологическими и психическими нарушениями и избыточными количествами аминолевуленовой кислоты и порфобилиногена в моче. Эта форма порфирии обусловлена недостаточностью порфобилиногендезаминазы, фермента, участвующего в биосинтезе гема. Ген картирован в *11q24.1—24.2*. Известно большое количество мутаций в гене порфобилиногендезаминазы.

фирии[1] прием таких препаратов, как барбитураты, антиконвульсанты и стероиды, провоцирует приступы основного заболевания. Необычная реакция на различные лекарственные средства характерна также для других наследственных заболеваний, однако систематического исследования этой проблемы не проводилось.

Термин «фармакогенетика» был предложен для раздела генетики, который изучает генетический контроль метаболизма лекарств. Позднее к фармакогенетике стали относить также изучение тех наследственных болезней, симптомы которых проявляются или усиливаются при приеме некоторых лекарственных средств.

Для ряда лекарственных препаратов показано, что некоторые особенности их метаболизма, ключевые в достижении терапевтического эффекта, контролируются моногенно. Редкие варианты соответствующих генов являются в этом случае причиной различных осложнений от лекарственной терапии.

Метаболизм большинства лекарств протекает в печени и включает различные биохимические превращения, значительная часть которых контролируется системой цитохром Р450-зависимых ферментов. Гены многих из этих ферментов проявляют полиморфизм. Выявлены ассоциации между некоторыми полиморфными генами, участвующими в детоксикации лекарств, и особенностями метаболизма различных лекарственных препаратов.

При некоторых наследственных заболеваниях, таких, в частности, как порфирии и недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, наблюдается индукция проявлений основного заболевания некоторыми лекарствами.

---

[1]Заболевание обусловлено мутацией в гене протопорфириногеноксидазы, который картирован в *1q*. У взрослых больных пестрая картина гиперпигментации кожи и гипертрихоз. Так же как и при острой перемежающейся порфирии, могут быть приступы, провоцируемые приемом барбитуратов и других лекарств. Во время приступов появляются боли в животе, тахикардия, гипертония, мышечные парезы и расстройства чувствительности. В кале повышено содержание протопорфирина и копропорфирина, в моче иногда увеличено содержание порфобилиногена и δ-аминолевуленовой кислоты. Эта форма порфирии часто встречается у африканеров ЮАР, накопление обусловлено эффектом основателя. Необходимо отметить, что при доминантных формах порфирий причиной заболевания является недостаточность различных ферментов, участвующих в синтезе гема.

Глава 13 ИММУНОГЕНЕТИКА

Иммуногенетику можно определить как науку, изучающую генетическую природу иммунной системы организма. Иммунная система предназначена для защиты организма от внешней (инфекционные агенты) и внутренней (онкологическое перерождение клеток) биологической агрессии. Для этого на протяжении эволюции возникли структуры и сформировались механизмы их функционирования, которые обеспечивают распознавание чужеродных и собственных измененных макромолекул (антигенов), удаление антигенов и содержащих их клеток из организма и запоминание контакта с определенными антигенами, что обусловливает их ускоренное выведение при повторном попадании в организм.

Изложить генетические основы иммунитета невозможно, не остановившись на особенностях организации и функционирования иммунной системы у человека. Структурно иммунная система представляет собой комплекс специализированных лимфоидных органов, а также диссеминированных клеток, которые выполняют иммунологические функции. В целом защитная реакция организма на появление несвойственных ему макромолекул складывается из неспецифичной в отношении конкретных агентов воспалительной реакции, открытой И.И.Мечниковым (естественный иммунитет), и специфического иммунного ответа, направленного против конкретных антигенов. Последний формируется только в ответ на агрессию и поэтому называется *адаптивным иммунным ответом.*

13.1. ЕСТЕСТВЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Важная роль воспалительной реакции состоит в привлечении к месту внедрения чужеродного агента клеток иммунной системы и их активации. Макрофаги, моноциты и другие клетки естественного иммунитета блокируют, поглощают за счет фагоцитоза и разрушают микробные и опухолевые клетки. Кроме того, в ходе воспалительной реакции активируются некоторые гуморальные системы защиты, среди которых особенно важной является *система комплемента.* Белки комплемента могут разрушать микробные клетки, перфорируя их мембраны. Кроме того, как следует из названия системы защиты, она обеспечивает привлечение фагоцитов и других клеток, которые покрывают собой поверхность микробной клетки.

13.2. АДАПТИВНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Неспецифические факторы иммунитета обусловливают включение адаптивной реакции лимфоцитов, особенностью которой является вовлечение в иммунный ответ только тех клонов лимфоцитов, которые несут рецепторы, распознающие не свойственные организму антигены. Нативный антиген распознается только иммуноглобулиновыми рецепторами В-лимфоцитов. Т-лимфоциты, составляющие наряду с В-лимфоцитами основу адаптивного иммунного ответа, распознают только антиген или его фрагменты, встроенные в специализированные молекулы поверхности клеток, молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС — Major Histocompatibility Complex) I класса. Эти молекулы обнаруживаются на поверхности почти всех клеток организма. В норме молекулы МНС связываются с небольшими пептидами длиной 8—10 аминокислотных остатков. Такой комплекс мигрирует к поверхности клетки и «представляет» пептид вовне. Если пептид происходит из собственных белков организма, то он не индуцирует иммунный ответ. Однако если пептид образуется в результате распада чужеродного антигена, то он стимулирует реакцию иммунной системы и в первую очередь Т-клеток. Таким образом, В-лимфоциты, являющиеся предшественниками антителообразующих клеток, распознают свободный антиген, а предшественники Т-лимфоцитов — антиген, связанный с молекулами МНС (рис. 13.1).

13.3. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА СИНТЕЗА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

В ходе иммунного ответа В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, которые секретируют антитела. Антитела являются молекулами иммуноглобулинов, представляющие собой растворимую форму антигенраспознающего рецептора В-клеток. Главной частью мембранного рецептора для антигена В-лимфоцитов является молекула иммуноглобулина. Она состоит из двух легких (L) и двух тяжелых (H) цепей, которые построены из гомологичных участков, называемых *доменами.* N-концевые домены цепей обоих типов отличаются высокой вариабельностью и называются V-доменами. Другие домены (один в легкой цепи и несколько в тяжелых цепях) называются константными (С). Эти домены отвечают за связывание с компонентами комплемента, с рецепторами на клеточных мембранах, а также выполняют другие функции. Константные домены определяют также основные типы тяжелых и легких цепей.

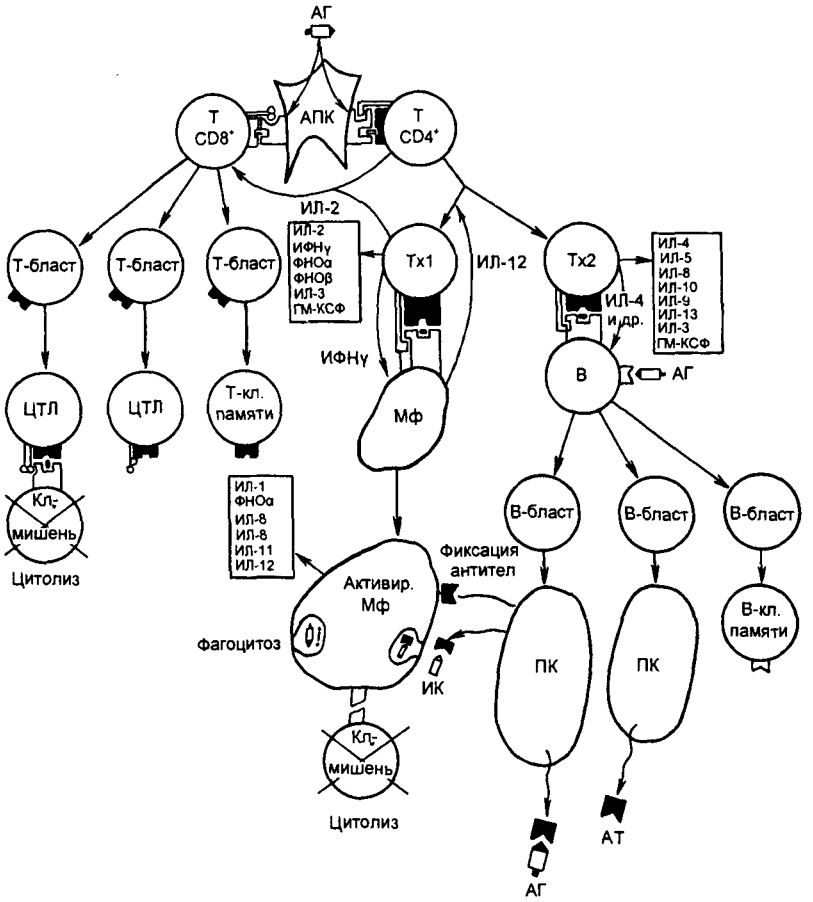


Рис. 13.1. Участие клеток иммунной системы в иммунном ответе.

Антиген (АГ) обрабатывается антигенпредставляющими клетками (АПК) и презентируется Т-лимфоцитам с участием молекул MHC АПК и корецепторов CD4 и CD8 Т-клеток. Рецепторы В-лимфоцитов способны связывать свободный АГ и презентировать его Т-хелперам. Для активации лимфоцитов, помимо связывания АГ, требуется дополнительная стимуляция, которая осуществляется в процессе контактных взаимодействий с АПК (в случае В-клеток — с Т-хелперами), а также при действии цитокинов. Активированные лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки. $CD4^+$ Т-клетки дифференцируются в два типа хелперов — Th1 и Th2, которые секретируют наборы цитокинов, указанные на рисунке. Th1 активируют макрофаги, что проявляется в усилении фагоцитоза бактерий, разрушении измененных клеток организма, секреции цитокинов. Th2 способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие антитела. Антитела связывают свободные и связанные с мембранами АГ, способствуя их расщеплению. $CD8^+$ Т-клетки при участии ИЛ-2 пролиферируют и дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты, которые разрушают клетки, несущие на поверхности антиген. При дифференцировке лимфоцитов в процессе иммунного ответа, кроме эффекторных клеток, образуются Т- и В-клетки памяти (из: *А.А. Ярилин.* Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — С. 12).

Существует 5 типов тяжелых цепей: γ, μ, α, δ и ε, они определяют 5 основных классов иммуноглобулинов: соответственно G, M, A, D и E. Незрелые В-лимфоциты продуцируют только IgM, но во время их созревания происходит перестройка генов тяжелых цепей, в результате которой образуются 4 оставшихся класса иммуноглобулинов. Все они отличаются по аминокислотной последовательности, заряду, содержанию углеводных остатков. Каждый класс иммуноглобулинов предпочтительно локализуется в определенных частях тела и реагирует на определенный тип инфекции. Гены, кодирующие Н-цепи, локализованы на хромосоме *14*.

Для легких цепей иммуноглобулинов типичны два типа цепей — κ и λ, гены которых находятся соответственно в хромосомах *2* и *22*.

Перед тем как мы перейдем к изложению тех событий, которые происходят с генами иммуноглобулинов при созревании В-лимфоцитов, необходимо сделать два замечания. Во-первых, перестройка и другие изменения этих генов происходят в соматических клетках организма, они не затрагивают клетки зародышевого пути (генетика соматических клеток). Во-вторых, в процессе этих превращений количественно и качественно изменяется геном лимфоцитов, что отличает лимфоциты от других соматических клеток организма человека, геном которых количественно на протяжении индивидуального развития не изменяется.

Как уже отмечено, в геноме человека выявлено три пучка (кластера) генов, определяющих структуру иммуноглобулинов. Два кластера детерминируют κ- и λ-цепи, а третий кластер — тяжелые цепи иммуноглобулинов. Каждый кластер включает несколько групп генов: серию *V* (вариабельных) генов (несколько сотен для Н- и κ-цепей), серию *D* (разнообразных) генов в кластере генов для Н-цепей, которая находится на расстоянии примерно 10 т.п.н. от 3'-конца серии *V*-генов, серию *J* (соединяющих) генов и, наконец, *C* (постоянные) гены. В кластерах генов для κ- и λ-цепей имеется по одному *C*-гену, а в кластере генов для Н-цепей — серия *C*-генов, определяющих основные классы иммуноглобулинов.

Все три кластера генов содержатся в соматических клетках и они не способны обеспечить синтез иммуноглобулинов, прежде чем не произойдет их перестройка, которая приведет к созданию «зрелых» генов иммуноглобулинов. Перестройка в кластерах генов иммуноглобулинов в норме осуществляется только при созревании лимфоцитов. На рис. 13.2 представлена схема перестройки в кластере генов иммуноглобулинов, приводящая к созданию «зрелых» *V*-генов.

Во время перестройки специфическая комбинация из отдельных *V*- и *J*-сегментов отбирается для легких цепей и комбинация из отдельных *V*-, *J*- и *D*-сегментов кластеров —

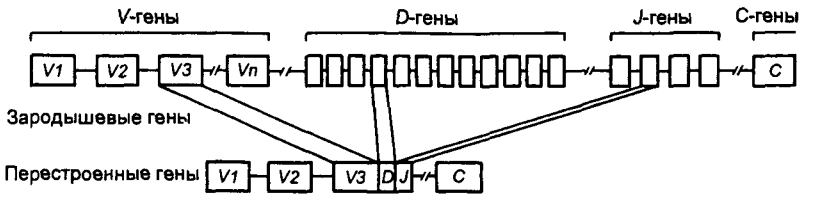


Рис. 13.2. Принципиальная схема перестройки (реаранжировки) генов антигенраспознающих рецепторов лимфоцитов.

Линии между верхним и нижним рядами генов (отражающими рецепторные гены в зародышевом и перестроенном виде) обозначают сближение ранее пространственно разобщенных генетических сегментов (из: *А.А. Ярилин.* Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — С. 22).

для тяжелых цепей иммуноглобулинов. Это сопровождается делецией последовательностей ДНК, разделяющих отдельные *V-*, *J-* и *D*-сегменты, прежде чем они транскрибируются в мРНК. Делетирование обеспечивается (по крайней мере частично) рекомбиназами. Рекомбиназы кодируются генами *RAG1* и *RAG2*. Они инициируют разрывы в двойной нити ДНК в специфических последовательностях, которые фланкируют *V-* и *D*-сегменты. После делеции остается по одному *V-*, *J-* и *D*-сегменту, которые соединяются лигазами. Этот процесс вырезания и соединения сегментов генов иммуноглобулинов называется *соматической рекомбинацией*. Последовательность событий перестройки генов иммуноглобулинов показана на рис. 13.3.

Перестройка генов сначала идет в одной хромосоме. Если она прошла успешно, то процесс во второй хромосоме блокируется, благодаря чему достигается *аллельное исключение*, т.е. наличие в одной клетке только одного типа иммуноглобулинов. В том случае, когда в результате перестройки образуются *V*-гены с неправильной рамкой считывания, перестройка генов происходит в другой хромосоме. Поскольку возможны различные комбинации отдельных *V-*, *J-* и *D*-сегментов, то в результате перестройки возникает большое число различных зрелых *V*-генов и соответственно молекул антител. В процессе сборки *V-*, *J-* и *D*-генов возникают небольшие вариации в позициях соединяемых генов, а кроме того, небольшое число нуклеотидов может делетироваться или наоборот добавляться в местах соединения сегментов. Это еще больше увеличивает разнообразие аминокислотных последовательностей антител.

После того как В-лимфоциты стимулируются чужеродным антигеном, происходит их «вторичная дифференциация» за счет возникающих с высокой частотой соматических мутаций в генах иммуноглобулинов в каждом митотическом делении

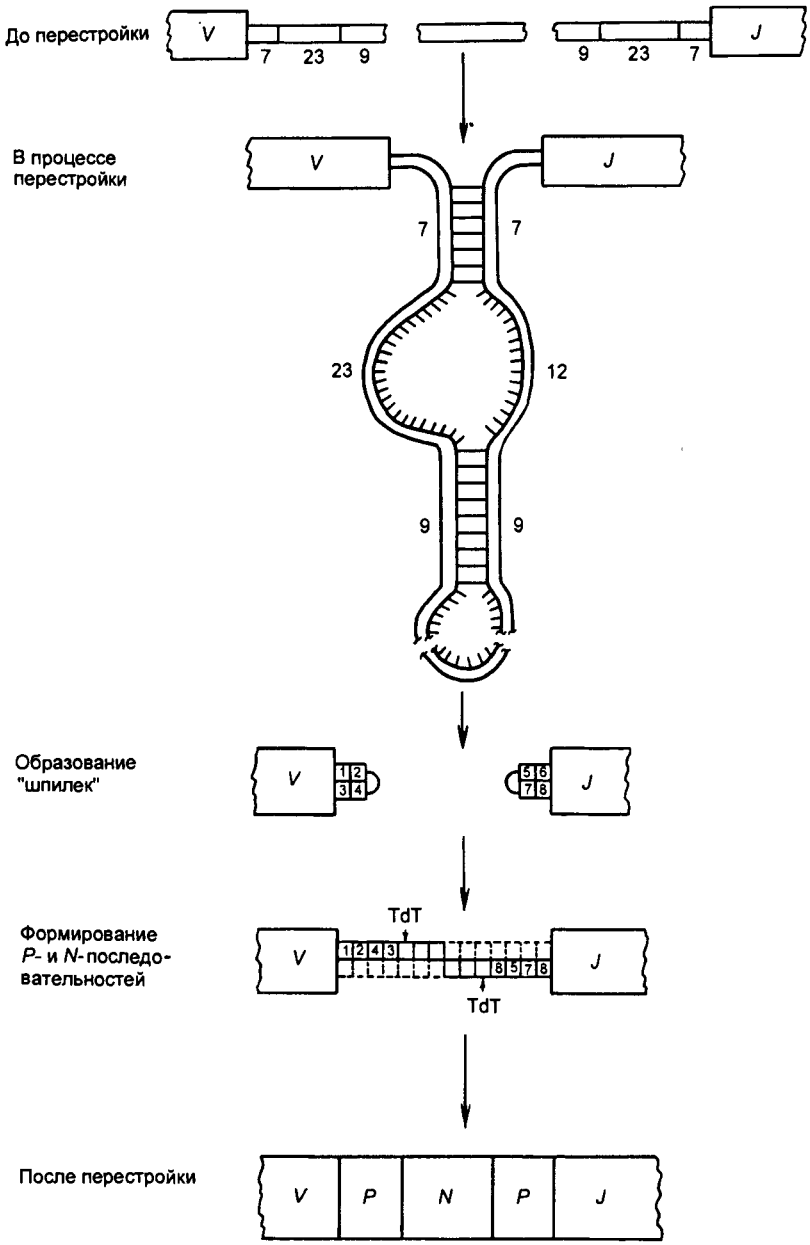


Рис. 13.3. Перестройка (реаранжировка) рецепторных зародышевых генов.

V, J — генетические участки. Цифры на двух верхних схемах (сверху) — число нуклеотидов в отрезках генома, вовлекаемых в формирование петли, на 3- и 4-й схемах — участки, прилегающие к *V*- и *J*-генам, которые вовлека-

лимфоцитов. Это вызывает небольшие вариации в последовательности нуклеотидов ДНК, кодирующей иммуноглобулины, и, следовательно, в их способности связывать пептиды. Разнообразие антител, которые продуцируются зрелыми В-лимфоцитами, возрастает еще больше.

Дальнейшее увеличение разнообразия создается за счет случайного комбинирования тяжелых и легких цепей в процессе сборки иммуноглобулинов. Все перечисленные механизмы повышения разнообразия спектра антител суммарно обеспечивают 10^{10} — 10^{14} разных типов антител, продуцируемых В-лимфоцитами.

13.4. ГЕНЕТИКА РЕЦЕПТОРОВ Т-КЛЕТОК

Если гуморальный иммунитет обеспечивается В-лимфоцитами, то клеточный — Т-лимфоцитами. Т-лимфоциты, как и В-клетки, начальные этапы дифференцировки проходят в костном мозге. Для последующей дифференцировки они должны попасть в тимус. Т-лимфоциты отличаются заметным разнообразием.

Выше уже указывалось, что для образования цитотоксических Т-клеток необходимо, чтобы фрагмент антигена, связанный с молекулой МНС, антигенпредставляющими клетками (макрофаги, В-лимфоциты, дендритные клетки), был представлен Т-лимфоцитам. Распознавание антигена обеспечивается клоноспецифическим рецептором неиммуноглобулиновой природы, который экспрессируется на поверхности Т-клеток. В результате распознавания чужеродного антигена Т-клетки активируются и дифференцируются в регуляторные (два типа хелперов и супрессоры) или эффекторные (киллеры, эффекторы гиперчувствительности замедленного типа) клетки. Основной распознающей чужеродный антиген структурой Т-лимфоцитов являются рецепторы Т-клеток. Во многих отношениях они сходны с иммуноглобулинами В-лимфоцитов. Рецепторы Т-клеток должны связываться с разнообразными чужеродными пептидами. Приблизительно 90 % рецепторов Т-клеток представляют собой гетеродимеры α- и β-цепей, 10 % являются гетеродимерами γ- и δ-цепей. Гены, кодирующие α- и δ-цепи, локализованы на хромосоме *14*, а гены для β- и γ-цепей — на хромосоме *7*. Образование рецепторов Т-клеток во многих отношениях

←

ются в формирование Р-последовательностей. Стрелками указаны места нематричной подстройки нуклеотидов (N-вставок), катализируемой терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазой (TdT) (из: *А.А. Ярилин*. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — С. 192).

сходно с образованием тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Для каждой цепи рецепторов в зародышевых клетках существуют множественные копии *V*-, *D*- и *J*-генов, между которыми происходит соматическая рекомбинация при созревании Т-лимфоцитов. В местах соединения сегментов также возникает изменчивость за счет вариации в позициях занимаемых генов и дополнительного синтеза коротких нуклеотидных последовательностей. Однако в митотических делениях Т-клеток не наблюдается гипермутабельности генов, кодирующих рецепторы. Вероятно, это является следствием требования к Т-лимфоцитам, чтобы их рецепторы не реагировали на пептиды собственного организма, представляемые молекулами МНС.

С рецептором Т-лимфоцитов нековалентно связан комплекс CD3, участвующий в передаче внутрь клетки сигнала о связывании рецептора с антигеном. Кроме того, при действии антигена с рецептором устанавливает связь комплекс CD4 или CD8, которые обладают сродством соответственно к МНС II и МНС I класса. CD4-комплекс более характерен для Т-хелперов, а CD8 — для Т-киллеров.

На начальных этапах иммунного ответа антигенпредставляющие клетки взаимодействуют с Т-хелперами. Последние, распознав антигенсодержащий комплекс, входят в контактное взаимодействие с антигенпредставляющими клетками. Такое взаимодействие обусловливает дополнительную стимуляцию Т-хелперов. Кроме того, антигенпредставляющие клетки выделяют ряд цитокинов. Все это обусловливает активацию Т-лимфоцитов и их активную пролиферацию и созревание в эффекторные клетки. Т-киллеры для созревания должны получить стимуляцию от Т-хелперов и цитокинов. Цитотоксические лимфоциты способны распознать чужеродные или собственные измененные клетки и осуществить их иммунный цитолиз. Важно подчеркнуть, что вначале немногочисленная группа неактивных лимфоцитов после специфического распознавания чужеродного антигена активируется, размножается и дифференцируется в эффекторные клетки, способные убивать или удалять клетки — носители антигена.

13.5. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Различают несколько типов наследственных иммунодефицитов. Один из них связан с *нарушением функции фагоцитоза иммунокомпетентными клетками.* Примером подобного рода нарушения является хроническая гранулематозная болезнь, которая наследуется либо *X*-сцепленно, либо аутосомно-рецессивно. При этом заболевании фагоциты захватывают мик-

робные клетки, но переварить их не могут. Как следствие развиваются гранулемы, а больные страдают частыми повторными инфекциями.

Самым известным примером наследственного нарушения функции компонентов комплемента является *наследственный ангионевротический отек*. Это заболевание наследуется аутосомно-доминантно и обусловлено недостаточностью ингибитора первого компонента системы комплемента (C1—INH). Заболевание проявляется повторными приступами отеков кожи, дыхательных путей и кишечника, плохо поддается лечению. Ряд других примеров первичных иммунодефицитов, а также иммунодефицитов, являющихся частью наследственных синдромов, приведен в табл. 13.1.

Таблица 13.1. **Наследственные первичные иммунодефициты**

Заболевание	Тип наследования; символ гена, локализация	Белок	Клинические проявления
X-сцепленная агаммаглобулинемия, тип Брутон (300300)	*X*сц.; *XLA, Xq21.3-q22*	Киназа предшественника В-клеток	Склонность к развитию бактериальных инфекций, отсутствие плазматических клеток, склонность к инфицированию сальмонеллой, мальабсорбция, увеличенный риск рака толстой кишки, синдром, похожий на ревматоидный артрит, отсутствие циркулирующих В-лимфоцитов
Тяжелый комбинированный иммунодефицит (202500)	АР; *DNA-PK, 8q11.*	ДНК-зависимая протеинкиназа	Грибковые, вирусные и пиогенные инфекции, отсутствие антител, гипоплазия тимуса
(102700)	АР; *ADA, 20q12-q13.11*	Аденозиндезаминаза	Скелетная дисплазия, недостаточность В- и Т-лимфоцитов, тромбоцитопеническая пурпура, гепатоспленомегалия
(300400)	*X*сц.; *IL2RG, Xq13.1-q21*	γ-Цепь рецептора интерлейкина-2	Агаммаглобулинемия, гипоплазия тимуса, грибковые, вирусные и пиогенные инфекции, задержка роста, монилиаз кожи, смерть в детском возрасте

Заболевание	Тип наследования; символ гена, локализация	Белок	Клинические проявления
Тяжелый комбинированный иммунодефицит, аутосомно-рецессивный, Т-негативный/В-позитивный (600802)	АР; *ZAP70*	Протеинкиназа ZAP70	Отсутствие цитотоксических Т-клеток, нарушение Т-хелперов и естественных киллеров, нарушение продукции антител, повторные инфекции
Тяжелый комбинированный иммунодефицит, аутосомно-рецессивный, Т-негативный/В-позитивный (600173)	АР; *JAK3*	Протеинкиназа Януса	Отсутствие естественных киллеров в циркуляции, повторные инфекции
Синдром голых лимфоцитов (209920)	АР; *C2TA*, *RFX1*	??	Отсутствуют антигены HLA на поверхности лимфоцитов, снижено количество β_2-микроглобулина, постоянная диарея, кандидиаз кожи и слизистых оболочек, интерстициальная пневмония, панги-погаммаглобулинемия, частые инфекционные, но не вирусные заболевания
Недостаточность пуриннуклеозидфосфорилазы	АР; *NP*, *14q11.2*	Пуриннуклеозидфосфорилаза	Спастическая диплегия, поведенческие нарушения, пирамидные знаки, злокачественная лимфома, дефект Т-клеток, избыточное количество пуринов в моче, лимфопения
Синдром ДиДжорджи (18840)	Обычно спорадический, в результате de novo 22 делеции	?	Гипоплазия тимуса и паращитовидных желез, дефект Т-клеток, тетрада Фалло, truncus arteriosus, правосторонняя дуга аорты, тугоухость, черепно-лицевые дизморфии, расщелина неба, низкий рост, судороги, психические расстройства, чувствительность к инфекциям

Продолжение 13.1

Заболевание	Тип наследования; символ гена, локализация	Белок	Клинические проявления
Синдром атаксии—телеангиэктазии (208900)	АР; *ATM, 11q22-q23*	Фосфатидилинозитол-3'-киназа	Телеангиэктазии на коже лица, на конъюнктиве глаз, мозжечковая атаксия, апраксия, дистония, прогрессирующая спинальная амиотрофия, IgA-недостаточность, гипоплазия тимуса, частые хромосомные аберрации, предрасположенность к лейкозу *14q+*
Синдром Вискотта—Олдрича (301000)	*Х*сц., *WAS, Xp11.2-11.3*	WAS-белок	Экзема, тромбоцитопения, кровоточивость, иммунодефицит, склонность к малигнизации (лимфоретикулярные опухоли), нефропатия, смерть обычно в детском возрасте
Синдром Чедиака—Хигаши (214500)	АР; *LYST, 1q42.1-42.2*	Регулятор лизосомального трафика	Частичный альбинизм, фотофобия, нистагм, иммунодефицит, злокачественная лимфома, нарушен хемотаксис нейтрофилов, склонность к инфекциям, дефект естественных киллеров, смерть обычно в детском возрасте

Примечание: АР — аутосомно-рецессивный, *Х*сц. — *Х*-сцепленный.

13.6. ГЕНЕТИКА ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Гены МНС играют важную роль в иммунной системе, так как они кодируют трансплантационные антигены, имеющие непосредственное отношение к реакции отторжения трансплантата.

МНС у человека содержит по крайней мере 80 тесно сцепленных локусов, которые относятся к 3 классам. Они локализуются в коротком плече хромосом *6* и занимают примерно

4 млн п. н. Гены класса I (*A, B, C, E, F* и *G*) и класса II (*D*R, *D*Q и *D*P) кодируют антигены лейкоцитов человека, сокращенно HLA. Как уже указано, молекулы МНС I класса участвуют в реакциях иммунного ответа, связываясь с фрагментами антигена для его представления рецепторам Т-лимфоцитов. Каждый локус генов МНС I класса высокополиморфен и имеет десятки аллелей, что создает значительное межиндивидуальное разнообразие. Молекулы МНС I класса состоят из одной тяжелой цепи гликопротеина и одной легкой цепи β_2-микроглобулина, которая кодируется геном, локализованным на хромосоме *15*.

В отличие от молекул МНС I класса, которые обнаруживаются на поверхности почти всех клеток, молекулы МНС II класса выявляются только на поверхности антигенпрезентирующих иммунных клеток (фагоцитов и В-лимфоцитов). Именно эти молекулы стимулируют размножение и дифференцировку Т-хелперов. Молекулы МНС II класса представлены гетеродимерами, состоящими из α- и β-цепей, каждая из которых кодируется разными генами, расположенными в хромосоме *6*. Кроме указанных выше локусов, в состав генов II класса входят также гены, кодирующие белки для транспорта пептидов. Большинство локусов II класса высокополиморфны и представлены в популяциях сотнями разных аллелей. Каждый аллель кодирует молекулу МНС, способность которой связывать чужеродный антиген немного отличается от таковой тех молекул, которые кодируются другими аллелями. В результате возникает некая предпочтительность в связывании определенного антигена продуктами определенных же аллелей I и II классов. Из этого следует, что чем более гетерозиготен индивидуум по генам МНС I и II классов, тем больше вероятность, что он эффективно справится с разнообразными инфекционными агентами. Стоит обратить внимание на то, что если разнообразие иммуноглобулинов и рецепторов Т-клеток обнаруживается для клеток каждого индивидуума, разнообразие молекул МНС характерно для разных индивидуумов.

Гены III класса кодируют белки, выполняющие различные иммунологические функции, включая белки-медиаторы воспаления, такие как факторы некроза опухолей и белки теплового шока, а также различные компоненты комплемента. Система комплемента представляет собой сложную группу сывороточных белков, которая активируется либо антителами, связавшимися с антигеном, либо с помощью активации третьего компонента комплемента (С3) клеточными мембранами проникшего в организм инфекционного агента. Различные компоненты комплемента взаимодействуют в определенной последовательности, это приводит к усилению воспалительной реакции и повышению проницаемости сосудистой стенки. Компоненты комплемента способны самостоятельно

вызвать лизис бактериальных клеток. Кроме того, компоненты комплемента привлекают к чужеродному антигену фагоциты и активируют их, что вызывает деструкцию клеточных антигенов. Гены большинства компонентов комплемента проявляют генетический полиморфизм, особенно характерный для компонентов С3, С4 и С6.

13.7. АССОЦИАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ С HLA-ПОЛИМОРФИЗМОМ

Многие заболевания ассоциированы со специфическими аллелями МНС. Примеры таких ассоциаций были приведены в главе 11, посвященной мультифакториальному наследованию. В некоторых случаях ассоциации между МНС-аллелями и заболеванием обусловлены неравновесием по сцеплению. В этом случае предполагают, что аллель определенного локуса МНС, проявляющая сцепление с заболеванием, прямого отношения к патогенезу заболевания не имеет, но сам аллель неравновесно сцеплен с другим геном, продукты которого вовлечены в патогенез болезни. Наиболее ярким примером такого рода является ассоциация между гемахроматозом и HLA A3. Ее причиной служит тесное сцепление между геном гемохроматоза, который и является основной (но, по-видимому, не единственной) причиной заболевания, и аллелем *A3* системы HLA.

В других случаях, вероятно, существует причинная связь между наличием определенного аллеля системы HLA и существованием предрасположенности к возникновению определенного заболевания. Такая причинная связь, по крайней мере теоретически, может быть предположена в отношении заболеваний, развитие которых определяется в значительной мере аутоиммунной компонентой. В этом случае предполагают, что молекулы МНС II класса начинают экспрессироваться на поверхности клеток, прямо не вовлеченных в иммунный ответ. Т-клетки распознают такие клетки, как презентирующие вирусные пептиды в составе молекул МНС, и инициируют иммунный ответ.

13.8. ГРУППЫ КРОВИ AB0 И Rh

Компонентами иммунной системы являются также антигены, располагающиеся на поверхности эритроцитов, которые могут обусловливать иммунную реакцию при переливании крови.

Известно 4 основные группы крови системы AB0: A, B, AB и 0. Они представляют собой продукты трех кодоминантных аллелей одного гена — *H, A* и *B* (I^0, I^A, I^B). Ген расположен на

хромосоме *9*. Продукты аллелей *A* и *B* являются химическими модификациями антигена H. Фенотип 0 соответствует экспрессии на поверхности эритроцитов антигена H и отсутствию экспрессии антигенов A и B, фенотип A — экспрессии антигена A (у гетерозигот A0 экспрессируются антигены A и H), фенотип B — экспрессии антигена B (у гетерозигот B0 экспрессируются антигены B и H), у лиц с группой крови AB экспрессируются антигены A и B. У лиц с определенным антигеном на поверхности эритроцитов синтезируются антитела против всех остальных антигенов системы AB0. Эти антитела, вероятно, образуются в результате представления антигенов различных микроорганизмов, идентичных антигенам A и B. У лиц с группой крови 0 эритроциты не содержат антигенов A и B, но в их крови присутствуют антитела против этих антигенов. Поэтому переливание им крови трех остальных групп (A, B и AB) вызовет агглютинацию эритроцитов перелитой крови, что может закончиться смертью. Аналогично лицам с группой крови B нельзя переливать кровь A и AB, лицам с группой крови A — кровь B и AB. Лицам с группой крови AB можно переливать кровь любой группы, так как у них нет антител против антигенов A и B. Такие лица считаются «универсальными реципиентами», в то время как лица с группой крови 0 — «универсальными донорами». Обычно переливают относительно небольшое количество крови по сравнению с количеством циркулирующей крови у реципиента, поэтому реакцией антител перелитой крови с антигенами эритроцитов реципиента можно пренебречь. Однако если количество переливаемой крови большое, то такой реакцией уже пренебречь нельзя и следует прибегнуть к переливанию только одногруппной крови.

Группы крови AB0 являются типичной полиморфной генетической системой. Эта система была одной из первых, которая стала использоваться для изучения межиндивидуальной и популяционной генетической изменчивости у человека.

Группа крови резус (Rh) кодируется двумя тесно сцепленными и гомологичными локусами, расположенными на коротком плече хромосомы *1*. Один из этих локусов называется *D*. Второй локус в результате механизма альтернативного сплайсинга образует два антигена — C и E. С практической точки зрения наибольший интерес представляет локус *D*, так как он ответствен за Rh-несовместимость матери и плода, которая проявляется гемолитической болезнью новорожденного. У лиц с генотипом *DD* или *Dd* на поверхности эритроцитов имеется Rh-антиген (резус-положительные лица). У лиц с генотипом *dd* на поверхности эритроцитов нет Rh-антигена, и их называют Rh-отрицательными. У Rh-отрицательных лиц образование анти-Rh-антител начинается только после переливания Rh-положительной крови или у женщин во время бе-

ременности Rh-положительным плодом. Это может произойти в браке Rh-положительного мужчины с Rh-отрицательной женщиной. В европейском населении такие браки составляют примерно 15 %. У мужчин с генотипом *DD* все потомство будет Rh-положительным, а с генотипом *Dd* — Rh-положительным будет в среднем 50 % потомства. Обычно в первой беременности Rh-отрицательной женщины Rh-положительным плодом осложнений для плода не возникает, так как плацентарный барьер преодолевает относительно небольшое количество клеток плода. Однако во время родов в кровоток матери поступает большое количество эритроцитов плода, несущих Rh-антиген. Они стимулируют образование анти-Rh-антител, которые сохраняются в кровотоке матери в течение длительного времени. Во время следующей беременности Rh-положительным плодом анти-Rh-антитела матери проникают в кровоток плода и разрушают его эритроциты. Следствием этого являются анемия плода и массированный выброс в кровь плода эритробластов (эритробластоз плода). Анемия плода может быть причиной спонтанного аборта или мертворождения. Если этого не происходит, то анти-Rh-антитела, сохраняясь в кровотоке новорожденного, продолжают вызывать гемолиз эритроцитов, что ведет к гипербилирубинемии и желтухе новорожденного. Без замещающей гемотрансфузии Rh-отрицательной крови новорожденный может умереть или у него развиваются такие серьезные осложнения, как детский церебральный паралич, умственная отсталость и тугоухость. Средством профилактики Rh-несовместимости матери и плода являются инъекции Rh-отрицательной матери во время и после беременности Rh-иммуноглобулина, который содержит анти-Rh-антитела. Эти антитела разрушают эритроциты плода до того, как они будут стимулировать продукцию собственных материнских антител. Такую профилактическую процедуру повторяют во время каждой беременности.

Защитная реакция организма на появление несвойственных ему макромолекул складывается из неспецифичной в отношении конкретных агентов воспалительной реакции и специфического иммунного ответа, направленного против конкретных антигенов. Последний формируется только в ответ на агрессию и поэтому называется адаптивным иммунным ответом.

Иммунный ответ у человека можно подразделить на гуморальный и клеточный иммунитет. Гуморальный иммунитет означает продукцию антител зрелыми В-лимфоцитами или плазматическими клетками. Антитела представляют собой молекулы иммуноглобулинов, состоящие из двух идентичных тяжелых (H) и двух идентичных легких (L) цепей.

В геноме человека выявлено три пучка генов, определяющих структуру иммуноглобулинов. Два кластера детерминируют κ- и λ-цепи, а третий кластер — тяжелые цепи иммуноглобулинов. Все три кластера генов содержатся в незрелых лимфоцитах, они не способны обеспечить синтез иммуноглобулинов, прежде чем не произойдет их перестройка, которая приведет к созданию «зрелых» генов иммуноглобулинов. Перестройка сопровождается делецией последовательностей ДНК, разделяющих отдельные *V-*, *J-* и *D*-сегменты, прежде чем они транскрибируются в мРНК. Перестройка генов, которая называется соматической рекомбинацией, а также некоторые другие механизмы обеспечивают огромное разнообразие антител, которые могут продуцироваться в организме человека.

Основой клеточного иммунного ответа являются Т-лимфоциты. В результате распознавания чужеродного антигена Т-клетки активируются и дифференцируются в регуляторные (два типа хелперов и супрессоры) или эффекторные (киллеры, эффекторы гиперчувствительности замедленного типа). Основной распознающей чужеродный антиген структурой Т-лимфоцитов являются рецепторы Т-клеток. Во многих отношениях они сходны с иммуноглобулинами В-лимфоцитов.

Известно большое число наследственных иммунодефицитных состояний, обусловленных нарушениями в системе естественного иммунитета и адаптивного иммунитета.

Гены главного МНС играют важную роль в иммунной системе, так как они кодируют трансплантационные антигены, имеющие непосредственное отношение к реакции отторжения трансплантата. МНС у человека содержит по крайней мере 80 тесно сцепленных локусов, которые относятся к 3 классам. Гены класса I (*A, B, C, E, F* и *G*) и класса II (*DR, DQ* и *DP*) кодируют антигены лейкоцитов человека, сокращенно HLA. Гены III класса кодируют белки, выполняющие различные иммунологические функции, включая белки-медиаторы воспаления, такие как факторы некроза опухолей и белки теплового шока, а также различные компоненты комплемента.

Компонентами иммунной системы являются также антигены, располагающиеся на поверхности эритроцитов, которые могут обусловливать иммунную реакцию при переливании крови. Из них наибольшее значение в медицине имеют группы крови АВ0 и Rh.

Глава 14 ГЕНЕТИКА РАКА

Глава «Генетика рака» не случайно следует за главой «Иммуногенетика». Генетика рака и иммуногенетика имеют много общего. Это прежде всего касается сходства механизмов формирования иммунного ответа и канцерогенеза: в обоих случаях генетические события преимущественно происходят в соматических клетках. Как в проявлении иммунного ответа, так и развитии опухоли важную роль играет клонирование клеток, в которых возникли соответствующие генетические перестройки. Поскольку в обоих процессах изменения касаются соматических клеток, а не половых, то они не наследуются.

В то же время, как было показано в главе 13 и как будет показано далее в настоящей главе, существуют многочисленные наследственные иммунодефициты и многочисленные наследственные формы злокачественных новообразований, которые вызываются мутациями в различных генах, важных на пути реализации иммуно- и онкогенеза. Эти состояния наследуются как менделевские признаки, а их изучение позволяет понять, как осуществляется генетический контроль некоторых этапов формирования сложных физиологических признаков — иммунитета и деления клеток. Надо заметить, что как наследственные иммунодефициты, так и наследственные формы рака составляют относительно небольшую часть от наблюдающихся у человека нарушений иммунитета или онкологических заболеваний.

14.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗНАЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ РАКА

Рак является одной из основных причин смертности в различных популяциях, причем характерно, что чем больше средняя продолжительность жизни в соответствующей популяции, тем бóльшую роль играют онкологические заболевания в качестве причины смерти. Понятие «рак» является сборным, объединяя в себе самые разные формы онкологических заболеваний, общим для которых, однако, является *неконтролируемый рост клеток*. Этот рост клеток приводит к возникновению опухоли. Если опухоль в процессе роста захватывает соседние органы и ткани, а ее клетки могут распространяться и на другие удаленные части тела, давая там начало новым опухолям, то такая опухоль называется *злока-*

чественной в отличие от доброкачественной, которая не сопровождается метастазированием. Опухоли эпителиальных тканей называются *карциномами,* соединительной ткани — *саркомами*, лимфатической ткани — *лимфомами* и т.д.

Попытки оценить значимость наследственных факторов в развитии онкологических заболеваний предпринимались достаточно давно. До тех пор, пока исследователи не разделяли отдельные формы онкологических заболеваний и пытались оценить, каким образом наследуется в семьях рак как одна нозологическая единица, они получали отрицательный результат — частота рака в семьях была такой же, как и в популяции, и это значило, что рак не наследуется. Положение изменилось, когда начали изучать семейное накопление отдельных форм рака (рака желудка, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака матки и т.д.). В этом случае оказалось, что почти все формы рака проявляют отчетливое семейное накопление той же формы рака, так что частота в семьях отдельных клинических форм рака в несколько раз превышала частоту той же формы в популяции. Была также найдена более высокая конкордантность монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами по заболеваемости некоторыми формами рака. Наконец, были выявлены ассоциации между некоторыми полиморфными генетическими системами и определенными онкологическими заболеваниями. Самой известной ассоциацией является ассоциация группы крови А и рака желудка. У лиц с группой крови А риск заболеть раком желудка примерно на 20 % выше, чем в популяции. Найдена также ассоциация между статусом «медленный ацетилятор» (см. главу 12) и раком мочевого пузыря. Иными словами, с точки зрения генетики рак начали рассматривать как мультифакториальное заболевание, в развитии которого важны как наследственные факторы, предрасполагающие к возникновению онкологического процесса, так и внешнесредовые.

14.2. ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С РАКОМ (КАНЦЕРОГЕНЫ)

Успехи в изучении внешнесредовых факторов, которые могут быть причиной рака, взаимодействуя с генетическими факторами организма, оказались весьма значительны. В эпидемиологических, а также специальных лабораторных исследованиях на экспериментальных животных было идентифицировано большое число различных агентов (в основном химической природы), которые значительно увеличивали индивидуальный риск возникновения опухолевого процесса. Эти агенты получили название *канцерогенов.* К канцерогенам, на-

пример, были отнесены вещества, содержащиеся в табачном дыме, появляющиеся при производстве дегтя, анилиновые красители, асбест, поливинилхлорид и многие другие. Было также показано, что среди канцерогенов часто встречаются *мутагены*, т.е. вещества, повышающие частоту мутаций различного типа (генные, хромосомные, геномные) в экспериментальных условиях (у микроорганизмов, в линиях клеток in vitro, у экспериментальных животных) или в соматических клетках людей, подвергшихся воздействию соответствующих мутагенов. Следует заметить, что среди мутагенов в свою очередь обнаружили достаточно большое число канцерогенов. Эти две линии наблюдений позволили высказать предположение о том, что мутационный процесс в соматических клетках человека, как, впрочем, и других организмов, чрезвычайно важен в канцерогенезе. Иными словами, изучение внешнесредовых факторов канцерогенеза позволило не только идентифицировать такие факторы, но и предположить, как они взаимодействуют с генетическими факторами, индуцируя возникновение опухолевого процесса.

14.3. ВИРУСНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОНКОГЕНЫ

Особое место в изучении причин канцерогенеза занимают вирусы. У человека с развитием определенного типа опухолей ассоциирует небольшое число ДНК-содержащих вирусов. Так, вирус папиломы может индуцировать рак шейки матки, пениса, а также рак кожи, вирус Эпштейна—Барр — рак носоглотки, а вирус гепатита В — рак печени. Правда, настоящую онкогенность вирусы приобретают только в присутствии «ко-канцерогенов». У животных опухолеобразование вызывают РНК-содержащие вирусы (их роль в канцергенезе человека не доказана, кроме лимфотропного вируса Т-клеток человека и вируса герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши). Некоторые из трансформирующих РНК-содержащих ретровирусов, а также индуцируемые ими опухоли представлены в табл. 14.1.

У ретровирусов отсутствуют гены, необходимые им для автономной репликации. Для этого вирусы используют системы биосинтеза клеток хозяина после их инфицирования. В ретровирусах генетическая информация содержится в РНК, и для того чтобы они могли начать размножаться, вирусы используют особый фермент, ген которого обязательно представлен в геноме ретровируса, — обратную транскриптазу. С помощью этого фермента РНК вируса копируется в двуспиральную молекулу ДНК, которая интегрирует в геном хозяина и начинает функционировать как его собственные гены. В результате синтезируются вирусные белки и РНК,

Таблица 14.1. **Некоторые ретровирусы животных, индуцирующие опухолеобразование, вирусные и клеточные онкогены, функции клеточных онкогенов и индуцируемые ими опухоли**

Вирусное заболевание	Вид животных	Индуцируемая опухоль	Онкоген вирусный и клеточный	Функция клеточного онкогена и индуцируемая им опухоль
Саркома Рауса	Цыплята	Саркома	*scr*	Мембраносвязанная протеинкиназа
Эритробластоз птиц	»	Эритролейкозы	*erb-B*	Эпидермальный фактор роста Рак молочной железы, яичников, глиобластома
Эритробластоз птиц	»	То же	*erb-A*	Рецептор гормона щитовидной железы Промиелоцитарный лейкоз
Миелобластоз птиц	»	Миелобластный лейкоз	*myb*	Ядерный белок Лейкоз
Миелоцитоматоз птиц	»	Миелоцитома, саркома	*myc*	Ядерный белок Лейкоз
Лейкоз Абельсона	Мыши	Лейкоз пре-В-клеток	*abl*	Тирозинпротеинкиназа Хронический миелогенный лейкоз
FBJ мышиная остеосаркома	»	Остеосаркома	*fos*	Фактор транскрипции AP1 Остеосаркома
Мышиная саркома Harvey	Крысы	Саркома	*Ha-ras*	Мембраносвязанный белок с ГТФазной активностью Различные формы рака, нейробластома
Мышиная саркома Kirsten	»	Саркома	*Ki-ras*	Мембраносвязанный белок с ГТФазной активностью Различные формы рака, нейробластома
Саркома обезьян	Обезьяны	»	*sis*	В-субъединица, происходящая из тромбоцитного фактора роста Глиома
			Hst	Фактор роста фибробластов Рак желудка
			Ret	Рецептор тирозинкиназы Множественная эндокринная неоплазия
			Neu	Рецептор протеинкиназы Нейробластома

необходимые для сборки новых частиц вируса. Вирусный геном обычно кодирует три гена или группы генов, которые необходимы для его воспроизведения. Кроме того, некоторые ретровирусы содержат особые гены, отвечающие за трансформацию (перерождение) клеток хозяина, так называемые вирусные онкогены. Они показаны в табл. 14.1. В той же таблице указаны виды опухолей, которые индуцируются соответствующими вирусами у разных хозяев.

Молекулярно-генетические исследования генома человека и других видов животных показали, что они также содержат гены, аналогичные вирусным онкогенам. Эти гены были названы *протоонкогенами*, или *клеточными онкогенами* (см. табл. 14.1).

Протоонкогены, как и обычные гены, содержат экзоны и интроны, а их структура эволюционно весьма консервативна. Предполагают, что в ретровирусах содержатся части клеточных онкогенов, которые они интегрировали в свой геном в ходе размножения в клетках хозяина.

14.4. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КЛЕТОЧНЫХ ПРОТООНКОГЕНОВ

В норме все клеточные онкогены участвуют в контроле за клеточными делениями. Принципиально клеточные деления могут контролироваться либо с помощью стимуляции, либо через ингибицию. Важными активаторами клеточного деления являются факторы роста. Известен целый ряд факторов роста клеток, среди них эпидермальный фактор роста, фактор роста нервов, фактор роста фибробластов, фактор роста, происходящий из тромбоцитов, и инсулинподобный фактор роста. Факторы роста специфичны в отношении не только определенного типа клеток, но и определенной фазы клеточного цикла.

Все упомянутые факторы роста, кроме инсулинподобного фактора, контролируют переход клеток из G_0-фазы в G_1-фазу, а последний — из G_1-фазы в S-фазу. Активирующему влиянию факторов роста может быть противопоставлено влияние факторов, ингибирующих деление клеток, таких как трансформирующий фактор роста (TGF) и фактор некроза опухоли (TNF).

Действие каждого фактора роста опосредуется через специфический рецептор. Рецепторы проявляют тирозинкиназную активность или содержат тирозинкиназный домен в составе белка. К рецепторам факторов роста относятся белки, кодируемые такими онкогенами, как *ret* (рецептор тирозинкиназы), *erb-B* (рецептор эпидермального фактора роста), *erb-A* (рецептор гормона щитовидной железы), *neu* (рецептор

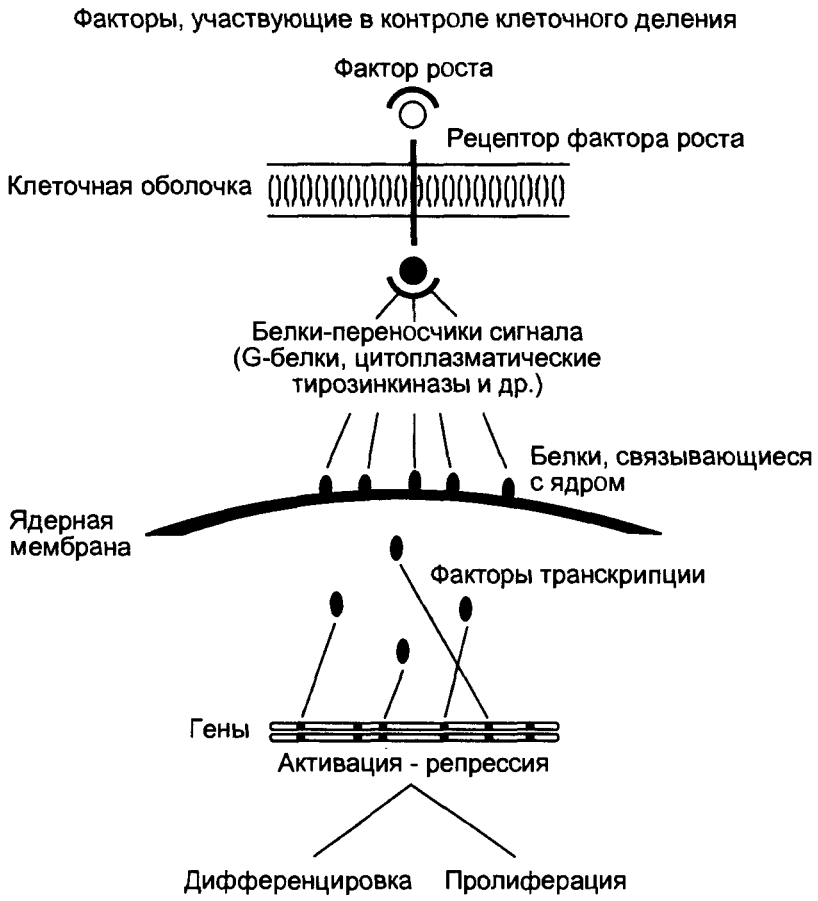


Рис. 14.1. Влияние факторов роста на клеточное деление.

тирозинкиназы). Рецепторы факторов роста активируются, когда к ним присоединяется внеклеточно фактор роста. В свою очередь рецептор с присоединенным к нему фактором роста влияет на целый ряд субстратов. Субстратами для рецептора фактора роста, происходящего из тромбоцитов, являются, например, белки Ras и Scr, фосфолипаза С и др. Все они являются внутриклеточными факторами так называемой сигнальной трансдукции. Всего различают три типа факторов сигнальной трансдукции: ГТФ-связывающие белки, пострецепторные тирозинкиназы и цитоплазматические факторы. К цитоплазматическим факторам относятся белки таких онкогенов, как *mos, A-raf* и *B-raf.* Факторы сигнальной трансдукции способны активировать ядерные белки, связы-

вающиеся с ДНК, — факторы транскрипции. Эти белки регулируют экспрессию генов, имеющих отношение к делению клетки. Их избыточное образование не дает клетке перейти в G_0-фазу и обусловливает активное деление клеток.

Функциональная классификация онкогенов приведена в табл. 14.2, а общая схема влияния онкогенов на клеточный цикл — на рис. 14.1.

Таблица 14.2. **Некоторые онкогены и их функциональная роль в канцерогенезе**

Онкоген	Локализация в хромосоме	Белок
sis	*22q12*	В-субъединица фактора роста, происходящего из тромбоцитов
hst	*11q13*	Фактор роста фибробластов
int4	*17q21*	Родственный фактору роста фибробластов
ret	*10q*	Рецептор тирозинкиназы
erb-A	*17q11*	Рецептор гормона щитовидной железы
erb-B	*7*	Рецептор эпидермального фактора роста
neu	*17q21*	Рецептор протеинкиназы
ros	*6q22*	
Ha-ras	*11p15*	ГТфаза
Ki-ras	*12p12*	То же
abl	*9q34*	Протеинкиназа
N-ras	*1p13*	ГТфаза?
N-myc	*2p24*	Белок, связывающийся с ДНК
myb	*6q22*	То же
fos	*14q24*	Регуляция транскрипции осуществляется совместно с онкогеном *jun*
jun, B, D	*19p13.2*	Белок-активатор

Таким образом, деление клетки в норме определяется влиянием достаточно большого количества разнообразных молекул. Это факторы роста, передающие сигналы от одной клетки другой, рецепторы для этих факторов роста, молекулы сигнальной трансдукции, которые запускают каскад реакций фосфорилирования в клетке, ядерные факторы транскрипции. Только согласованное действие всех этих факторов позволяет клетке выбрать путь либо дифференцировки, либо деления. Нарушение любого из факторов способно привести к неконтролируемому делению клетки.

14.5. МЕХАНИЗМЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОТООНКОГЕНОВ В ОНКОГЕНЫ

Протоонкогены, часть из которых представлена в табл. 14.1, превращаются в клеточные онкогены двумя возможными путями. Один из них реализуется через увеличение продукции онкогена, а второй — через мутации в кодирующей последовательности протоонкогенов или транслокации.

Увеличение продукции онкогена может происходить в результате инсерционного мутагенеза и амплификации гена.

Для некоторых экспериментально индуцированных опухолей было показано, что онкогенные ретровирусы могут внедряться в геном хозяина в непосредственной близости или непосредственно в клеточный онкоген *myc*, в результате чего последовательность вирусной ДНК, которая называется длинным терминальным повтором, начинает действовать как промотор гена *myc*, вызывая его избыточную экспрессию. Именно такой механизм, по-видимому, отвечает за развитие лимфомы Беркитта у человека, которая обычно ассоциирует с инфекцией вирусом Эпштейна—Барр.

Протоонкогены могут также активироваться при стрессовых для клетки ситуациях, когда начинается амплификация протоонкогена как защитный механизм. При этом число копий протоонкогена может возрасти от нескольких единиц до нескольких сотен на клетку. Такие амплифицированные последовательности ДНК могут обнаруживаться в опухолевых клетках млекопитающих в виде небольших дополнительных хромосом при далеко зашедшем онкологическом процессе. Амплификация некоторых протоонкогенов (особенно семейства *myc*) происходит в клетках нейробластомы и мелкоклеточного рака легких.

Мутации в протоонкогенах как причина их превращения в онкогены наиболее характерна для семейства генов *ras: Ha-ras, Ki-ras* и *N-ras*. Мутации в генах *ras* встречаются в среднем в 30 % случаев рака, хотя эта частота оказывается сильно зависимой и от типа опухоли и от ее локализации. Мутации в этих генах были обнаружены в еще не малигнизированных клетках, что позволяет предположить, что они могут быть причиной неопластического процесса. Точковые мутации активируют еще один клеточный онкоген — *ret*, который кодирует рецептор тирозинкиназы.

В злокачественных клетках нередко обнаруживают хромосомные аберрации различного типа. До недавнего времени считали, что хромосомные аберрации возникают вторично по отношению к малигнизации клеток. Однако накопилось достаточно большое количество доказательств, что некоторые хромосомные аберрации, особенно транслокации, нередко вовлекают в перестройку участки хромосом, в которых лока-

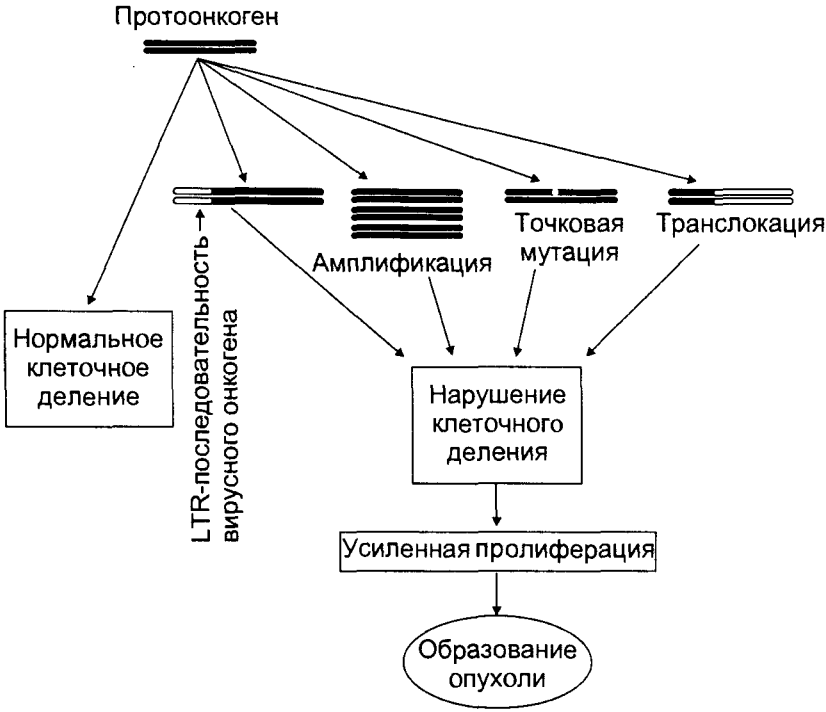


Рис. 14.2. Генетические механизмы превращения протоонкогенов в онкогены.

лизуются протоонкогены. Было показано также, что в результате хромосомных аберраций такого типа могут образовываться химерные гены с измененной биохимической функцией (рис. 14.2).

Подтверждение роли многих из перечисленных генов в канцерогенезе было получено в опытах по трансфекции. Для этого мутантные клеточные онкогены переносили из опухолевых клеток в неопухолевые, вызывая их трансформацию.

Первые эксперименты такого рода были проведены с ДНК из клеточной линии, полученной из опухоли мочевого пузыря человека, которая переносилась в мышиные клетки. Часть из них оказалась трансформированной. Клонирование и изучение «человекоспецифических» последовательностей ДНК, выделенной из трансформированных клеток, показало, что трансформирующий ген — это мутантный аллель онкогена *Ha-ras*. Было также выявлено, что белок *ras* может существовать в активной форме, когда он связан с ГТФ, или неактивной, когда он связан с ГДФ. Мутация в протоонкогене *Ha-ras*

заключается в том, что он не может перейти в неактивную форму, а активная форма служит сигналом для продолжения клеточного деления.

14.6. ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Гены-супрессоры опухолей в норме обеспечивают подавление клеточного деления. Многие из них проявляются как аутосомно-доминантные состояния. Из этого следует, что даже одного нормального аллеля гена-супрессора достаточно, чтобы заставить клетку делиться нормально (гаплонедостаточные на уровне клетки). Этим гены-супрессоры опухолей отличаются от клеточных онкогенов, для которых достаточно изменения одного аллеля, чтобы изменилась их нормальная функция (гаплодостаточные).

По-видимому, первым геном-супрессором, механизм действия которого удалось расшифровать, оказался ген ретинобластомы. Как следует из названия, ретинобластома — опухоль глаза, берущая начало в клетках сетчатки. Это самый частый тип глазных опухолей у детей. Семейные случаи, в которых ретинобластома наследуется как аутосомно-доминантный признак, составляют примерно 40 %. В семейных случаях ретинобластома проявляется, как правило, двусторонним и мультифокальным (множественные опухоли) поражением глаз. Пенетрантность гена ретинобластомы в семейных случаях достаточно высокая, но не достигает 100 %; 60 % ретинобластомы проявляется в виде спорадических случаев, которые не наследуются. В спорадических случаях ретинобластома проявляется, во-первых, односторонним поражением глаз, а во-вторых, единичной опухолью.

Для того чтобы объяснить различия в механизмах возникновения семейной и спорадической ретинобластомы, Кнудсон в 1971 г. выдвинул оригинальную идею, суть которой заключалась в предположении, что для возникновения заболевания требуется изменение обоих аллелей гена ретинобластомы. При наследственных формах этого заболевания первая мутация в гене ретинобластомы происходит в половой клетке и она наследуется. Вторая мутация в том же гене или в районе расположения гена происходит уже в соматических клетках развивающейся сетчатки. Поскольку этих клеток достаточно много (примерно 1 млн), шанс возникновения второй мутации достаточно высок. Напомним, что частота возникновения мутаций в гене составляет $0,5 - 1,5 \cdot 10^{5}$. Таким образом, у большинства гетерозиготных носителей к унаследованной мутации в гене ретинобластомы добавляется мутация в соматической клетке(ах) и развивается опухолевый процесс. У некоторой части гетерозиготных носителей мутация в со-

матической клетке не происходит, и опухоль у них не развивается, но они все равно с вероятностью 50 % передадут мутантный ген своему потомству. При спорадической ретинобластоме оба мутационных события должны произойти в одной и той же соматической клетке, и вероятность совпадения двух редких событий достаточно низка. Если она все же реализуется, то возникает только одна опухоль в одном из глаз.

Гипотеза Кнудсона получила название *гипотезы двухударного механизма канцерогенеза.*

Ген ретинобластомы был клонирован и секвенирован. Его продукт — белок pRb, когда он гипофосфорилирован, связывается и инактивирует ядерный фактор транскрипции E2F. Активный E2F нужен для перехода клетки из G_1-фазы в S-фазу клеточного цикла. Если клетке надо делиться, то белок pRb фосфорилируется циклинзависимой киназой и высвобождает ядерный фактор транскрипции E2F. В случае мутации в гене *pRb* кодируемый им белок теряет способность инактивировать E2F, и клетка начинает бесконтрольно делиться. Именно поэтому ген ретинобластомы был назван *геном-супрессором опухолевого роста.*

Еще одним геном-супрессором является ген *p53.* Герминальные мутации этого гена обусловливают развитие доминантно наследующегося синдрома Ли—Фраумени. Это редкий синдром, при котором у носителей мутантного гена уже в детском возрасте развиваются первично множественные опухоли молочных желез, толстой кишки, мозга. Могут также быть саркома мягких тканей, остеосаркома, лейкоз и другие опухоли. Так же как и при ретинобластоме, пенетрантность гена достаточно высокая, и к возрасту 70 лет у 90 % носителей мутантного гена развиваются злокачественные опухоли.

В отличие от ретинобластомы соматические мутации в гене *p53* являются причиной канцерогенеза. Мутации в этом гене обнаруживают примерно в 50 % всех случаев опухолеобразования у человека, при раке толстой кишки — в 70 %, при раке легких — в 60 % и т.д.

Ген *p53* локализован в *17p13.* Он кодирует фактор транскрипции, который взаимодействует по крайней мере с 6 генами. Среди этих генов есть ген *p21,* который контролирует синтез ингибитора циклинзависимой киназы. Этот ингибитор, как уже было сказано, блокирует инактивацию гена ретинобластомы циклинзависимой киназой. В результате клетка остается в G_1-фазе, и у нее есть время для репарации повреждений ДНК. Ген *p53* в ответ на повреждение ДНК может индуцировать програмируемую клеточную гибель (апоптоз). Мутации в гене *p53* приводят к тому, что повреждения в ДНК не репарируются, клетка не входит в апоптоз, и все это может обусловить канцерогенез.

Хотя обычно мутации в гене *p53* ведут к утрате функции, некоторые из них обладают доминантно-негативным эффектом, и продукт мутантного аллеля нарушает также функцию нормального аллеля. Этим действие гена *p53* отличается от типичных эффектов генов-супрессоров опухолевого роста.

К генам-супрессорам опухолевого роста относятся также гены нейрофиброматоза типа 1 (*17q11*) и нейрофиброматоза типа 2 (*22q12*). Продукт гена нейрофиброматоза-1 — белок, активирующий ГТФазы (нейрофибромин). Нейрофибромин способен усиливать гидролиз АТФ белка ras, переводя его, таким образом, в неактивную форму. Белок ras в неактивной форме не может выполнить свою роль в сигнальной трансдукции, и деление клетки прекращается. Мутации в гене нейрофибромина позволяют белку ras оставаться в активной форме, клетка не входит в дифференцировку и продолжает делиться.

В качестве генов-супрессоров опухолевого роста рассматривают также ген семейного полипоза толстой кишки (*APC — 5q21*). Продукт этого гена взаимодействует с β-катенином, белком, участвующим в клеточной адгезии и образовании комплекса ядерной транскрипции. Наследственная форма клинически проявляется образованием множественных аденом или полипов толстой кишки уже в детском возрасте. Практически во всех случаях эти полипы начинают малигнизироваться у взрослых больных. Мутации в гене *APC* обнаруживают также нередко в спорадических случаях рака толстой кишки.

Генами-супрессорами также считают гены рака молочной железы — *BRCA1* и *BRCA2*. Мутации в этих генах обусловливают наследственную форму рака молочной железы и яичников у женщин. В семьях, в которых наследуются мутантные гены, повышен также риск рака молочной железы у мужчин. Семейные формы рака молочной железы и яичников составляют, по-видимому, не более 5 % всех случаев рака молочной железы в популяции, остальные — являются спорадическими. При спорадических случаях мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, как правило, не обнаруживают. Как и при ретинобластоме, в клетках опухолей молочных желез и яичников лиц-носителей мутаций в указанных генах наблюдается потеря гетерозиготности, т.е. нормальный аллель теряется. Оба гена кодируют факторы транскрипции, которые взаимодействуют с белком RAD51, участвующим в репарации двойных разрывов ДНК.

Кроме приведенных выше, к генам-супрессорам опухолевого роста относят также ген опухоли Вильмса (*WT1, 11p13,* ген фактора транскрипции), ген болезни Ковдена (*PTEN, 10q23,* ген фосфатазы) и некоторые другие гены.

К канцерогенезу ведут также мутации в генах, ответственных за репарацию ДНК. Известно несколько наследственных

заболеваний, причиной которых являются мутации в генах, продукты которых осуществляют репарацию ДНК в случае ее повреждения. Это такие заболевания, как пигментная ксеродерма[1], синдром Блюма[2], синдром атаксии — телеангиэктазии[3] и некоторые другие. Нарушение репарации ДНК при этих заболеваниях ведет к геномной нестабильности, которая проявляется высокой частотой различных мутаций (в том числе хромосомных) во многих делящихся клетках организма больного. Эти мутации могут затрагивать онкогены, следствием чего является высокая частота онкологических заболеваний у лиц с указанными синдромами.

Даже раковая клетка не может размножаться бесконечно. Для того чтобы у нее появилась такая возможность, раковая клетка должна преодолеть физиологический порог размножения, существующий для каждой клетки. Обычно такой порог составляет 50—60 клеточных делений, после которых клетка стареет и теряет способность к размножению. Механизм старения клеток был открыт отечественным ученым А.М.Аловниковым, который показал, что во время подготовки клетки к митозу, во время S-фазы, когда происходит репликация

---

[1]Пигментная ксеродерма — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний. Клинические проявления в разных типах пигментной ксеродермы варьируют. Наиболее типичны фоточувствительность кожи и глаз, пигментация кожи, раннее развитие рака кожи, катаракты, различные неврологические нарушения, из которых самым частым является умственная отсталость. По-видимому, существует не менее 4 генов, вызывающих пигментную ксеродерму. Среди этих генов есть гены, кодирующие геликазу и эндонуклеазу. Мутации в этих генах ведут к нарушению эксцизионной репарации. При действии ультрафиолета на ДНК образуются так называемые пиримидиновые димеры, когда между соседними в цепи ДНК пиримидинами (цитозином или тимином) образуются ковалентные сшивки. Это нарушает структуру ДНК и мешает нормальному спариванию нуклеотидов. Существует система ферментов, которая распознает такие димеры и вырезает их из цепи ДНК, используя как шаблон нормальную нить. Затем происходит восстановление нативной структуры измененной нити, для чего опять клетка использует специальные ферменты. Весь процесс удаления димеров и восстановления исходной структуры нити ДНК называется эксцизионной репарацией.

[2]Синдром Блюма — аутосомно-рецессивное заболевание с весьма разнообразными клиническими проявлениями, в том числе карликовостью, пигментацией кожи, пятнами цвета «кофе с молоком», иммунодефицитом, легочным фиброзом, высокой склонностью к малигнизации и др. Цитогенетически выявляется высокая частота сестринских хроматидных обменов, хромосомных аберраций. Мутации происходят в гене, относящемся к семейству *req Q* геликаз.

[3]Синдром атаксии — телеангиэктазии является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся мозжечковой атаксией, телеангиэктазиями на коже лица и конъюнктиве глаз, иммунодефицитом, склонностью к малигнизации. Цитогенетически выявляется высокая частота хромосомных аберраций. Ген(ы) картирован в *11q22-q23*. Его продукт в норме, вероятно, останавливает клеточный цикл, если происходит повреждение ДНК.

ДНК, каждая хромосома укорачивается, так как репликация не может дойти до конца теломеры. Когда теломера укорачивается до критической величины, клетка получает сигнал, что она постарела, и перестает делиться.

В раковой клетке, как предположил А.М.Аловников, синтезируется фермент, который называется *теломеразой*. Теломераза обеспечивает полноту репликации ДНК, и ее теломерный конец не укорачивается. Теломераза практически не присутствует в нормальных клетках, но зато почти всегда выявляется в раковых клетках. Механизм ее индукции в канцерогенезе все еще остается не ясным.

Большинство случаев рака обусловлено взаимодействием наследственных и внешнесредовых факторов. Генетика рака — это прежде всего генетика соматических клеток.

Изучение онкогенных вирусов позволило установить, что в клетках человека содержится достаточно большое число так называемых протоонкогенов, которые играют важную роль в контроле клеточного цикла. Мутации этих генов превращают их в онкогены, так как кодируемые ими белки не обеспечивают контроль за клеточными делениями.

Изучение некоторых редких доминантно наследуемых форм опухолей, таких как ретинобластома, опухоль Вильмса и др., позволило, во-первых, выявить гены-супрессоры роста опухоли, а во-вторых, показать, что для реализации их эффектов и начала процесса канцерогенеза требуется по крайней мере два события. Одно из этих событий — возникновение мутации в генах-супрессорах в зародышевых клетках, которая затем может наследоваться в чреде поколений, а второе событие — мутация или элиминация другим способом нормального аллеля соответствующего гена.

К канцерогенезу ведут также мутации в генах, ответственных за репарацию ДНК. Известен ряд наследственных заболеваний, причиной которых являются мутации в генах, продукты которых осуществляют репарацию ДНК в случае ее повреждения. При всех этих заболеваниях резко возрастает вероятность злокачественных опухолей в различных органах и тканях больного.

В клетках опухолей обычно находят фермент теломеразу, которая обеспечивает восстановление длины теломеры в каждом клеточном делении. В результате такие клетки приобретают способность к неограниченному числу делений.

Глава 15 КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА

Медицинскую генетику в широком смысле можно определить как науку о генетических основах патологии человека. Клиническая генетика является прикладной ветвью медицинской генетики, ее основным предметом служит оказание медицинской помощи больным с наследственной патологией и их семьям, которое заключается в диагностике, лечебных мероприятиях, медико-генетическом консультировании и пренатальной диагностике наследственной и врожденной патологии. Все эти проблемы будут кратко рассмотрены в настоящей главе.

15.1. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Медицинская генетика, являясь наукой, придерживающейся строгих правил о закономерностях передачи и реализации наследственной информации, позволяет делать точные предсказания о «поведении» того или иного наследственного заболевания в последующих поколениях. Поэтому основные ее успехи в практической области связаны с профилактикой. В последние годы сделан существенный прорыв и в области лечения наследственных болезней, включая генотерапию. Однако профилактика наследственной патологии остается в настоящее время предпочтительнее как по широте своих возможностей, так и по экономическим соображениям. Профилактические мероприятия, касающиеся наследственной патологии, значительно дешевле лечебных. Например, по данным ВОЗ, лечение талассемии у детей до 1 года стоит в 1,4—2,3 раза (в зависимости от страны), а до 10 лет — в 16,3—22,7 раза дороже, чем меры, предотвращающие рождение больного ребенка. Примерно такие же цифры получены и в отношении других заболеваний (например, дефектов нервной трубки, гемофилии, муковисцидоза, фенилкетонурии, синдрома Дауна). И в дальнейшем эта разница может увеличиваться, поскольку, с одной стороны, прогресс в здравоохранении неизбежно ведет к увеличению продолжительности жизни больного, а с другой — появление новых методов лечения и новых лекарств способствует повышению стоимости лечения. Особенно этот комбинированный эффект заметен в тех странах, в которых детская смертность быстро снижается.

В настоящее время существует *два подхода* к профилактике наследственных болезней: семейная профилактика через

прогнозирование и недопущение новых случаев заболевания в семье и популяционная профилактика, базирующаяся на специальных программах скрининга в отношении той или иной наследственной патологии или гетерозиготного носительства мутантных генов, а также на различных санитарно-гигиенических мероприятиях, направленных на выявление вредных производственных факторов и неблагоприятных факторов окружающей среды.

Общим обязательным звеном этих подходов является *медико-генетическое консультирование.* Институт медико-генетических консультаций начал формироваться во всех странах и в первую очередь в США и Великобритании после Второй мировой войны, хотя истоки этого направления относятся к гораздо более раннему времени. Одним из таких истоков является деятельность С.Н.Давиденкова, который в начале 30-х годов XX в. впервые в мире сформулировал *принципы организации* медико-генетической помощи при наследственных болезнях и болезнях с наследственной предрасположенностью и реализовал их на практике. Им была открыта первая в мире медико-генетическая консультация в 1929 г. в Москве, а затем в 1932 г. в Ленинграде. В настоящее время медико-генетические консультации есть практически во всех крупных городах России. За рубежом первая большая работа по медико-генетическому консультированию была опубликована в 1947 г. Ридом, в которой были определены цели, задачи и содержание работы по семейной профилактике наследственной патологии. Рид называл медико-генетическое консультирование социальной службой, направленной на помощь семье без относительного влияния на общество и политику. В 1974 г. рабочий комитет по генетическому консультированию Американского общества генетики человека определил медико-генетическое консультирование как коммуникативный процесс, связанный с решением проблем относительно появления или риска появления генетического заболевания в семье. Он заключался в попытке помочь семье по вопросам: обеспечение пациентов информацией о диагнозе, возможном течении болезни, доступном лечении, типе наследования заболевания и риске его повторения среди ближайших родственников; помощи в выборе правильных репродуктивных действий в соответствии с этой информацией и реализации этого выбора. Таким образом, медико-генетическое консультирование следует рассматривать как особый вид помощи населению, направленный главным образом на профилактику новых случаев заболеваний в семье, хотя наряду с этим существует точка зрения, что медико-генетическое консультирование не должно преследовать в качестве цели профилактику новых случаев заболевания в семье, но обязано обеспечить семью всей необходимой информацией о заболевании и

адаптировать семью к возможному рождению больного ребенка. Этот взгляд на цель медико-генетического консультирования обусловлен тем, что некоторые семьи согласны на рождение больного ребенка, и консультирование, которое направлено на предотвращение рождения больного ребенка, для них неприемлемо.

На современном этапе медико-генетические консультации решают следующие *задачи*: а) уточнение диагноза наследственного заболевания с помощью генетических методов; б) определение типа наследования заболевания в семье; в) расчет риска повторения заболевания в семье (прогноз потомства); г) объяснение в доступной форме смысла медико-генетического заключения; д) помощь в принятии правильного решения в отношении дальнейшего деторождения; е) социальная помощь в адаптации семьи к жизни с больным ребенком.

Основной поток обращающихся в медико-генетические консультации формируется по направлениям врачей разных специальностей, в первую очередь педиатров, а также по результатам скрининга на некоторые наследственные и врожденные заболевания. Примерно 10 % пациентов обращаются самостоятельно. Самой частой причиной обращения является рождение ребенка с наследственной болезнью или врожденным пороком развития у здоровых родителей — это так называемое *ретроспективное консультирование*. Консультирующиеся люди хотят знать прогноз здоровья для следующего ребенка в этом или другом браке; такие обращения составляют более 60 %. На втором месте (примерно 30 %) находятся обращения для уточнения диагноза при подозрении на наследственную патологию у ребенка или взрослого лица с целью выбора адекватных методов лечения и реабилитации. В последующем некоторые пациенты из этой группы обращаются в консультацию за прогнозом потомства. Наконец, третья группа консультирующихся состоит из здоровых людей, имеющих родственников с наследственными заболеваниями и желающих знать прогноз для себя и своих детей (схема 15.1).

В целом процесс медико-генетического консультирования можно рассмотреть с трех точек зрения: медицинской, социальной и организации здравоохранения.

Основная задача медико-генетических консультаций с *медицинской точки зрения* заключается в составлении медико-генетического прогноза для обратившейся за консультацией семьи, который включает в себя точный диагноз, расчет повторного генетического риска и совет в отношении дальнейшего деторождения, если на нем настаивает семья, а также объяснения членам семьи всех возможных медицинских и социальных способов лечения и поддержки больного ребенка.

Точный диагноз у пробанда — совершенно необходимое условие любой консультации, так как на его основе строится

Схема 15.1. **Организация медико-генетического консультирования**

генетический прогноз для всей семьи. Врачи-генетики располагают большим арсеналом методов, позволяющих уточнить диагноз наследственного заболевания, главные из которых — клинико-генеалогический, антропометрический, цитогенетический, специальные биохимические методы и методы ДНК-диагностики. Благодаря последней группе методов диагностические возможности расширяются, включая пресимптоматическую и пренатальную диагностику. Однако большинство наследственных синдромов диагностируют на основании

характерной клиники, в связи с чем *портретная диагностика*, включая минимальные диагностические признаки, приобретает первостепенное значение во врачебной практике. Из-за клинического полиморфизма наследственных болезней точный диагноз иногда можно поставить только при тщательном обследовании родственников больного и обнаружении у них симптомов, отсутствующих у больного. Поскольку при подавляющем большинстве наследственных болезней в патологический процесс вовлечены, как правило, многие органы и системы органов, при постановке окончательного диагноза используют *синдромологический подход,* позволяющий увязать все признаки на основе общего генеза заболевания. Одновременно врач-генетик должен выявить закономерности передачи (сегрегации) заболевания в семье, определить, является ли данная патология следствием новой мутации или она возникла как результат носительства. Умение отличить наследственную патологию от ненаследственной, поставить точный диагноз заболевания необходимо не только для точного определения генетического прогноза в семье, но и прогноза жизни и профессиональной ориентации больного.

Принципы расчета генетического риска. Существует *два способа* определения генетического риска: теоретические расчеты, основанные на генетических закономерностях, и использование эмпирических данных. Теоретические основы оценки генетического риска используют при менделирующих заболеваниях, в этом случае задача сводится к идентификации и вероятностной оценке наличия определенного дискретного генотипа, находящегося в основе заболевания у консультирующегося лица.

Генетический риск — это специфическая вероятность (от 0 до 1) появления определенной наследственной патологии у самого обратившегося либо у его потенциальных потомков, а также других родственников. Обычно величину риска обозначают в процентах. Принято считать генетический риск до 5 % низким, что не является противопоказанием к деторождению в данной семье. Риск от 6 до 20 % определяется как средний, в этом случае рекомендации относительно дальнейшего планирования беременностей зависят не только от величины риска, но и от тяжести медицинских и социальных последствий конкретной аномалии, а также от наличия методов пренатальной диагностики. Если генетический риск превышает 20 %, то его считают высоким, и при отсутствии возможности пренатальной диагностики соответствующей патологии решение вопроса о дальнейшем деторождении в данной семье может быть достаточно сложным.

Ситуации, встречающиеся в практике медико-генетического консультирования семей с моногенными заболеваниями при всех типах наследования, условно можно разделить

на две группы: *генотипы консультирующихся известны* (или их можно определить с большой долей вероятности) и *генотипы консультирующихся неизвестны.*

В том случае, когда генотипы родителей известны, оценка повторного риска рождения больного в семье не представляет особого труда, так как она определяется исключительно менделевскими правилами наследования, которые были подробно изложены в главе 5.

Повторный риск аутосомно-доминантного заболевания в семье, в которой один из родителей болен, для каждого ребенка будет составлять $\frac{1}{2}$, или 50 %; повторный риск аутосомно-рецессивного заболевания для детей в семье, в которой родители являются гетерозиготными носителями одного и того же рецессивного гена, будет составлять $\frac{1}{4}$, или 25 %, наконец, риск *X*-сцепленного рецессивного заболевания для мальчиков в семье, в которой мать является гетерозиготной носительницей мутантного гена, составит $\frac{1}{2}$, или 50 %. Если генотипы родителей известны, но отличаются от только что описанных (например, оба родителя — гетерозиготные носители одного и того же или разных доминантных генов), то врач-генетик легко может подсчитать величины повторного риска, построив при необходимости решетку Пеннета.

В случае аутосомно-доминантного заболевания с неполной пенетрантностью частота появления болезни в семье меньше ожидаемой. Если обозначить пенетрантность буквой K, то повторный риск для потомства составит $\frac{1}{2}$K. Например, известно, что пенетрантность гена при нейрофиброматозе составляет 80 %, следовательно, для обратившейся в консультацию семьи, в которой один из родителей болен нейрофиброматозом, вероятность того, что любой по счету ребенок будет поражен нейрофиброматозом, составит 40 % ($\frac{1}{2}K = \frac{1}{2} \times \frac{8}{10} = 0{,}4$).

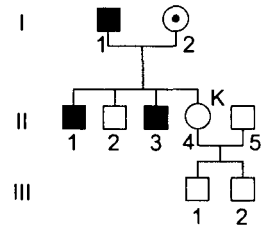
Если причиной заболевания пробанда является вновь возникшая мутация, то в оценке риска для сибсов пробанда используют популяционные данные о частоте мутирования (1×10^{-5}).

В том случае, когда генотипы родителей неизвестны, расчет риска строится на байесовском подходе[1].

---

[1]Т.Байес в 1763 г. предложил метод для сравнения двух вероятностей (одна из них, что событие произойдет, а вторая — что не произойдет) с использованием всей имеющейся информации. Этот метод позволяет принять во внимание не только сегрегацию аллелей у родителей и сибсов консультирующегося (априорная информация), но и весь материал родословной, следующий за консультирующимся, вне зависимости от того, кто из ее членов поражен. Чаще всего байесовский подход используется для расчетов повторного риска при *X*-сцепленных заболеваниях, когда невозможно установить генотип консультирующейся женщины, а также для расчетов повторного риска для возрастзависимых заболеваний и ряда других ситуаций. Способ применения теоремы Байеса для расчета повторного риска проще всего продемонстрировать на примере родословной, изображенной на рис. 15.1.

Рис. 15.1. К — консультирующаяся.



Согласно родословной, женщина I2 должна быть облигатной гетерозиготной носительницей гена гемофилии А (ее два сына больны гемофилией). Ее дочь II4 могла получить мутантную хромосому от матери с вероятностью 50 % и тоже стать гетерозиготной носительницей. Следовательно, априорная вероятность, что II4 является гетерозиготной носительницей, составляет 50 %, а то, что она не является гетерозиготной носительницей, — также 50 %.

Далее из родословной мы видим, что у II4 есть двое здоровых мальчиков, что заставляет нас интуитивно думать, что, вероятно, II4 не является гетерозиготной носительницей. Для того, чтобы это интуитивное ощущение уже в формализованной форме включить в расчет риска, нам придется использовать статистический принцип, который носит название теоремы Байеса. Основные этапы расчета риска с использованием теоремы Байеса показаны в таблице. Априорная вероятность, что II4 является носительницей или не носительницей мутантной хромосомы, проистекает из того, что ее мать является облигатной носительницей и, следовательно, вероятность того, что II4 может получить от нее нормальную хромосому X или мутантную хромосому X, в обоих случаях составляет $^1/_2$. Эта вероятность называется априорной. Она не учитывает наличие двух здоровых сыновей у II4. Если мы учтем это обстоятельство, то условная вероятность, что II4 является гетерозиготной носительницей и имеет двух здоровых сыновей, составит $(^1/_2)^2$, или $^1/_4$. Если она не является гетерозиготной носительницей, то условная вероятность для II4 при наличии двух нормальных сыновей будет равна 1.

	II4 носительница мутантной хромосомы	II4 не носительница мутантной хромосомы
Априорная вероятность	$^1/_2$	$^1/_2$
Условная вероятность	$^1/_4$	1
Объединенная вероятность	$^1/_8$	$^1/_2$
Апостериорная вероятность	$^1/_5$	$^4/_5$

Рассмотрим сходный пример родословной, в которой наследуется хорея Гентингтона — возрастзависимое заболевание. Консультирующаяся — женщина 50 лет, отец которой был болен хореей Гентингтона. Априорная вероятность, что консультирующаяся наследовала ген хореи Гентингтона, составляет 50 %, так же как и априорная вероятность, что она не унаследовала мутантный ген. Обычно хорея Гентингтона проявляется в возрасте 25—55 лет. До 50 лет заболевание проявляется примерно у 80 % больных. Следовательно, условная вероятность, что у консультирующейся не развилось к возрасту 50 лет заболевание, хотя она унаследовала мутантный ген, составляет 20 %.

	консультирующаяся носительница мутантной хромосомы	консультирующаяся не носительница мутантной хромосомы
Априорная вероятность	$^1/_2$	$^1/_2$
Условная вероятность	$^1/_5$	1
Объединенная вероятность	$^1/_{10}$	$^1/_2$
Апостериорная вероятность	$0{,}1/(0{,}1+0{,}5) = {}^1/_6$	$^4/_5$

Условная вероятность, что консультирующаяся не унаследовала мутантный ген, составит $^1/_2$. Объединенные вероятности указаны в таблице. В результате апостериорная вероятность, что консультирующаяся унаследовала мутантный ген, составляет $^1/_6$ (16,7 %), что существенно меньше априорных 50 %.

Байесовский подход используется и для установления вероятности носительства мутантной хромосомы при X-сцепленных рецессивных заболеваниях с использованием информации о значениях различных лабораторных показателей, обычно измененных у больных и имеющих тенденцию изменяться у гетерозиготных носителей, а также о сцеплении с различными ДНК-полиморфными маркерами в том случае, когда прямая ДНК-диагностика невозможна.

Некоторые проблемы оценки повторного риска при хромосомных болезнях были затронуты в главе 8, посвященной хромосомным мутациям и хромосомным болезням.

Риск повторения анэуплоидий в семье зависит от возраста матери и типа анэуплоидии. Его оценка эмпирическая. Для болезни Дауна среднепопуляционный повторный риск принимают равным 1 %. В то же время известно, что частота болезни Дауна заметно растет с возрастом, составляя 1 на 1500 у 20-летних женщин и 1 на 30 у женщин 45 лет и старше.

При наличии у кого-либо из родителей больного мозаицизма по трисомии риск для сибсов может быть определен по формуле

$$P = \frac{x}{(2-x)} \times K,$$

где x — доля аномального клеточного клона, а K — коэффициент элиминации несбалансированных зигот в эмбриогенезе. У родителей, носителей сбалансированных хромосомных перестроек, повторный риск рождения больных детей зависит от типа перестройки. Как было описано в главе 7, значения повторного риска имеют эмпирический характер, так как неизвестны коэффициенты отбора против разного типа несбалансированных гамет и зигот.

При мультифакториальных заболеваниях повторный риск для родственников 1-й степени родства пораженного индивидуума (сибсы и дети) теоретически может быть рассчитан как корень квадратный из частоты заболевания в популяции, для родственников 2-й степени родства повторный риск составит $q^{3/4}$, где q — частота заболевания в популяции. Однако это будут очень грубые оценки повторного риска для многих мультифакториальных заболеваний, особенно для тех, при которых наблюдается разная поражаемость полов. Значительно проще пользоваться значениями повторного риска, полученными при доказательстве мультифакториальной природы тех или иных заболеваний или изолированных врожденных пороков развития. Пример подобных данных приведен в табл. 15.1.

В том случае, когда в семье имеются несколько пораженных и клинически разные формы генетически одного заболевания, и в целом ряде других случаев повторный риск для мультифакториального заболевания может быть рассчитан с помощью специальных компьютерных программ. В России подобные компьютерные таблицы повторного риска для самых разных семейных ситуаций созданы для многих мультифакториальных заболеваний, в том числе для юношеского и взрослого сахарного диабета, бронхиальной астмы, псориаза, расщелины губы/неба и др.

Таблица 15.1. **Эмпирический повторный риск для некоторых мультифакториальных заболеваний (из Emery's elements of medical genetics. R.F. Mueller, I.D. Young, 10-th ed., Churchill Livingstone, 1998. — P. 298, модифицировано)**

Заболевание	Частота (на 1000)	Соотношение полов (М:Ж)	Риск рождения второго пораженного ребенка у здоровых родителей (%)	Риск рождения пораженного ребенка, если болен один из родителей (%)
Расщелина губы/расщелина неба	1—2	3:2	4	4
Косолапость	1—2	2:1	3	3
Врожденный порок сердца	8	1:1	1—4	2 (болен отец), 6 (больна мать)
Гипоспадия	2	—	10	10
Маниакально-депрессивный психоз	4	2:3	10—15	10—15
Шизофрения	10	1:1	10	14

Основная задача медико-генетических консультаций с *социальной точки зрения* заключается в помощи обратившейся семье понять смысл медико-генетического прогноза, включающего медицинские факты и повторный генетический риск, а также лучше адаптироваться к случившемуся несчастью и принять правильное решение. Эффективность медико-генетического консультирования напрямую связана с тем, насколько доходчиво врач-генетик объяснил довольно сложную для консультирующихся информацию. Консультирующимся недостаточно сообщить величину риска и возможности коррекции наследственного дефекта чисто формально. Это необходимо сделать с учетом их образовательного и интеллектуального уровня, особенностей личностных характеристик и соответственно построить план и форму беседы. При этом возникает потребность в получении довольно широкого круга информации как о самих консультирующихся, так и об условиях, в которых они будут принимать решение. Независимо от того, является ли форма общения пациентов и врача-генетика директивной (совет) или недирективной (информация о природе заболевания), в любом случае задача врача-консультанта заключается в оказании помощи семье принять правильное решение относительно дальнейшего репродуктивного поведения. Только в первом случае врач использует свой авторитет как главный инструмент, тогда как во втором случае врач приводит консультируемых к правильному реше-

нию более тонким и психологически более оправданным путем, сообщая ему разного рода информацию. Эта информация содержит не только специальные знания генетического и медицинского характера, но и имеет социально-психологический аспект, например, можно сообщить, как в аналогичной ситуации ведут себя другие люди. Другими словами, процесс медико-генетического консультирования, как и любой другой процесс коммуникации, может включать в себя элементы убеждения, внушения, что предполагает построение системы аргументов или такого эмоционального фона, который позволит лучше усвоить информацию и принять правильное решение. Поэтому в процессе медико-генетического консультирования заключительной беседе с консультирующимися придается очень большое значение, врач-генетик должен быть уверен, что они поняли содержание заключения, которое получают на руки. В некоторых консультациях пациентам предлагают запись беседы на аудиокассете с тем, чтобы дома можно еще раз обсудить семейные проблемы и полученную информацию. Безусловно, окончательное решение принимает семья, включая в процесс мотивации самые разные обстоятельства, в том числе и медико-генетические сведения.

По данным литературы, число семей, для которых визит к генетику оказался полезным, колеблется от 10 до 90 %. Такой широкий диапазон связан с разными обстоятельствами — необоснованными ожиданиями, непринятием вероятностного прогноза и т.п. Однако все же главным является, насколько совершенна методика заключительной беседы, насколько врачу-генетику удается квалифицированно выполнить роль коммуникатора. Это связано с тем, что большинство обращающихся за консультациями супружеских пар с больным ребенком ощущают чувство вины за случившееся, комплексы неполноценности, нередко из-за этого супруги находятся в конфликте. Почти каждому из них можно ставить «психологический диагноз». Поэтому самым первым этапом консультации является беседа, позволяющая успокоить пациентов, снять с них чувство вины, помочь им адаптироваться к ситуации и тем самым подготовить к дальнейшим действиям. Однако при медико-генетическом консультировании не может быть раз и навсегда данных рецептов. Разная психологическая настроенность консультирующихся, изменчивость конкретных условий консультации и множество других факторов заставляют консультанта каждый раз искать путь построения наиболее эффективного сообщения.

Задача медико-генетических консультаций с точки зрения *организации здравоохранения* заключается в создании сети медико-генетической помощи, легко доступной для всех, кто в ней нуждается. Условия работы консультаций в разных стра-

нах различны. Формы организации помощи больным с наследственной патологией в первую очередь зависят от особенностей системы здравоохранения в стране, уровня развития медицины в целом, степени подготовки врачей разных специальностей в области медицинской генетики.

По косвенным расчетам известно, что примерно 10 % семей нуждаются в совете врача-генетика в связи с повышенным генетическим риском появления больного с наследственной болезнью в семье. Планирование легко доступной помощи этим семьям должно быть ориентировано на отягощенность наследственными болезнями разных регионов страны, так как она может существенно варьировать в зависимости от структуры популяции и влияния таких факторов популяционной динамики, как инбридинг, миграция, дрейф генов, отбор. Главный фактор, нарушающий закон равновесия генотипов, — это инбридинг — отклонение от случайного вступления в брак в сторону родственных браков. Они встречаются в разных популяциях с частотой от 0,2 до 76 %, следовательно, отягощенность наследственной патологией, в первую очередь аутосомно-рецессивной, будет разная. Поэтому соотношение между количеством консультаций и размером популяции должно строиться с учетом этого обстоятельства. Региональный подход к планированию медико-генетической службы должен быть основан на знании структуры популяции, величины груза наследственной патологии, его качественной характеристики. Так, например, различия в потребности медико-генетического консультирования в Узбекистане и Костромской области достигают трехкратного уровня (в Узбекистане отягощенность в 3 раза больше), что отражает не только разную отягощенность населения, но и различные репродуктивные тенденции. В среднем в европейских странах и России одна медико-генетическая консультация обслуживает население численностью 1—2 млн человек. Основная задача таких региональных консультаций — уточнение диагноза наследственного заболевания с помощью генетических методов и подходов. В межрегиональных медико-генетических консультациях, обслуживающих 6—8 млн человек, помимо уточнения диагноза, проводят пренатальную диагностику и массовый скрининг на наследственные болезни обмена.

15.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

Генетический скрининг является одной из разновидностей популяционного скрининга, который достаточно широко и давно используют в практическом здравоохранении. Примерами такого рода скрининга являются флюорографическое обследование с целью выявления ранних форм туберкулеза

легких или профилактическое обследование всех женщин для обнаружения ранних стадий рака молочной железы и т.д.

Генетический скрининг можно определить как выявление в популяции лиц с определенным генотипом, который либо обусловливает заболевание или предрасполагает к возникновению заболевания, либо может обусловить заболевание у потомства. Некоторые медицинские генетики полагают, что понятие «генетический скрининг» можно использовать для обследования не только популяции с целью обнаружения лиц с определенным генотипом, но и семьи, в которой встретилось то или иное наследственное заболевание. Однако в последнем случае генетический скрининг ничем не отличается от медико-генетического консультирования семьи, поэтому для таких случаев этот термин лучше не использовать.

Основные *принципы генетического скрининга* были разработаны еще в 60-х годах XX в., когда впервые его стали применять для выявления фенилкетонурии (ФКУ) у новорожденных, но эти принципы остаются в значительной мере действительными и в настоящее время применительно к скринингу новорожденных на наследственные болезни обмена веществ. К этим принципам относятся: 1) заболевание должно быть тяжелым (инвалидизирующим) и достаточно частым в популяции, так чтобы польза от применения программы скрининга была больше, чем цена, затраченная на ее исполнение; клиническое течение заболевания должно быть хорошо изучено; 2) методы выявления заболевания, используемые при скрининге, не должны давать ложноотрицательных результатов и должны быть относительно просты по исполнению[1]; 3) к моменту начала скрининга должны быть разработаны эффективные методы лечения выявляемого заболевания.

Все перечисленные принципы скрининга достаточно хорошо выполняются при скрининге на некоторые наследственные болезни обмена веществ всех новорожденных в популяции, в частности такие, как фенилкетонурия, гипотиреоз

---

[1]Для оценки пригодности методов выявления заболевания, применяемых при скрининге, используют статистический термин *«валидность»* (обоснованность), который обозначает способность метода различать больных и здоровых индивидуумов. Валидность теста определяется двумя характеристиками — чувствительностью (способность правильно определять больных) и специфичностью (способность правильно выявлять здоровых). Чувствительность может быть оценена как: a/(a+c), где a — число больных (истинно положительных), а c — число лиц с ложноотрицательными результатами скрининга. Аналогично специфичность теста может быть оценена как: d/(b+d), где d — число здоровых (истинно отрицательные), а b — число лиц с ложноположительными результатами скрининга. Для методов скрининга важно, чтобы их чувствительность была равна 100 %, в то же время их специфичность может быть меньше 100 %.

(большинство случаев которого в действительности ненаследственные) и галактоземия. Скрининг новорожденных для обнаружения упомянутых наследственных заболеваний, несомненно, является одним из серьезных достижений медицинской генетики, так как он позволяет добиться практически полного фенотипического исправления и, следовательно, излечения достаточно большого числа лиц, которые в противном случае становятся инвалидами. Следует заметить, что для всех перечисленных заболеваний понятие «скрининг» включает систему мероприятий по выявлению новорожденных с указанными заболеваниями, подтверждающую диагностику, которая позволяет «избавиться» от ложноположительных результатов, и лечению обнаруженных больных. Скрининг новорожденных на фенилкетонурию во многих странах осуществляется уже несколько десятилетий, подтвердив свою высокую эффективность. Скрининг на врожденный гипотиреоз начался относительно недавно, скрининг на галактоземию проводится не во всех странах. Существуют детально разработанные ВОЗ рекомендации по организации и проведению всех этапов скрининга новорожденных для выявления фенилкетонурии, гипотиреоза. Кроме упомянутых выше наследственных заболеваний, генетический скрининг в некоторых популяциях проводят также для обнаружения среди новорожденных больных с адреногенитальным синдромом (врожденная гиперплазия коры надпочечников). Внедрение программ скрининга в каждой популяции требует большой подготовительной работы, предусматривающей обучение не только персонала, участвующего в скрининге, но и населения, так как скрининг всегда проводят добровольно.

В определении генетического скрининга, приведенного выше, указана еще одна его разновидность, при которой выявляются генотипы, которые могут обусловить возникновение наследственного заболевания у потомства. В этом случае речь идет об обнаружении гетерозиготных носителей мутантных генов. Как правило, такой скрининг проводят в популяциях, в которых с высокой частотой встречается определенное наследственное заболевание. Впервые скрининг гетерозиготных носителей был начат в некоторых популяциях евреев ашкенази, в которых с высокой частотой встречается болезнь Тея—Сакса, или GM2-ганглиозидоз (частота 1 на 3600 новорожденных). Скрининг на гетерозиготное носительство серповидно-клеточной анемии (HbS) проводят также в афроамериканских популяциях США и на Кубе (частота 1 на 600 новорожденных), однако самое широкое распространение получил скрининг гетерозигот по β-талассемии, который осуществляют во многих странах средиземноморья и на Кубе (частота 1 на 3600 новорожденных в Италии, Греции и на Кипре). В настоящее время для скрининга гетерозиготных

носителей мутаций во всех указанных генах используют методы ДНК-диагностики.

Выявление гетерозиготных носителей наследственных заболеваний обычно проводят у школьников, и все обнаруженные носители составляют диспансерную группу региональной медико-генетической консультации. При заключении брака между гетерозиготными носителями семья может воспользоваться услугами медико-генетической консультации и осуществлять пренатальную диагностику соответствующего заболевания у плода во время каждой беременности. Хорошо организованный скрининг гетерозиготного носительства и последующий мониторинг семей оказываются весьма эффективными в снижении частоты заболевания в популяции. В этом отношении наиболее показательным примером являются Кипр и Куба, где частота β-талассемии уменьшилась более чем на 90 % и поддерживается на очень низком уровне за счет тех семей, которые отказались от пренатальной диагностики.

Скрининг на гетерозиготное носительство мутаций в определенных генах требует еще более серьезной подготовки популяции к его проведению для того, чтобы избежать стигматизации гетерозигот, выявленных во время скрининга, и для того, чтобы добиться эффективной работы медико-генетической консультации с обнаруженными носителями. Нередко между выявлением носителя и проведением пренатальной диагностики наследственного заболевания в его семье может пройти десятилетие или даже больше, что требует особого подхода к работе медико-генетических консультаций.

Скрининг на гетерозиготное носительство особенно эффективен в тех случаях, когда наследственное заболевание не только часто встречается в популяции, но и вызывается небольшим числом мутаций в соответствующем гене. В настоящее время в Англии начался пробный скрининг на выявление гетерозиготных носителей мутации Δ-*F508* в гене муковисцидоза, и такая попытка выглядит вполне оправданной, поскольку мутация встречается не менее чем в 80 % случаев муковисцидоза в этой стране при частоте самого заболевания, близкой к 1 на 2500 новорожденных.

15.3. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Разработка *методов пренатальной диагностики* является еще одним существенным достижением медицинской генетики. Эти методы можно разделить на *скринирующие* и *диагностические*. К скринирующим методам можно отнести анализ

сывороточных маркеров и массовое ультразвуковое обследование беременных, а к диагностическим — амниоцентез, биопсию ворсинок хориона, кордоцентез и в некоторых случаях — прицельное ультразвуковое исследование плода.

В 1972 г. было обнаружено, что при беременности плодом с дефектом нервной трубки (анэнцефалия, открытая спинномозговая грыжа) в сыворотке крови женщин на 16-й неделе беременности обнаруживается повышенное содержание α-фетопротеина, белка, который вырабатывается печенью плода и проникает через плацентарный барьер в кровь матери. При дефектах нервной трубки у плода α-фетопротеин попадает из спинномозгового канала в амниотическую жидкость, а оттуда в кровь матери, что и является причиной его повышенного содержания в сыворотке крови беременной таким плодом. К сожалению, кривые распределения содержания α-фетопротеина в сыворотке крови беременных нормальным плодом и плодом с дефектом нервной трубки перекрываются. В результате тест на повышенное содержание α-фетопротеина не является ни 100 % чувствительным, ни 100 % специфичным (уровень α-фетопротеина может повышаться при близнецовых беременностях, после медицинских абортов, при дефектах передней брюшной стенки у плода и по другим причинам), поэтому на практике 2,5-кратное увеличение количества α-фетопротеина в сыворотке крови беременной по сравнению со значением медианы для распределения содержания α-фетопротеина в сыворотке крови женщин с аналогичным сроком беременности нормальным плодом (2,5 MoM — от multiples of the median) является основанием для отнесения такой беременной в группу риска и рекомендаций для других исследований и, возможно, амниоцентеза[1].

Позднее было найдено, что содержание α-фетопротеина меняется в сыворотке крови беременных не только при дефектах нервной трубки у плода или наличии у него гастрошизиса, но и тогда, когда у плода есть болезнь Дауна. В этом случае, однако, концентрация α-фетопротеина в крови у матери снижается по сравнению с нормой, составляя в среднем 0,75 MoM для беременностей плодом с болезнью Дауна. Специфичность и чувствительность для такого метода скрининга невысокие, и во многих странах для скрининга беременных принят для выделения группы риска поражения плода болезнью Дауна так называемый тройной тест. Этот тест включает определение в сыворотке крови беременной на 15—19-й неделе беременности трех белков, имеющих преимуществен-

[1]При использовании на кривой распределения содержания α-фетопротеина в крови беременной отрезной точки, соответствующей 2,5 MoM, выявляется примерно 75 % случаев дефектов нервной трубки у плода.

но плодное происхождение — α-фетопротеина (АФП), β-цепей хорионического гонадотропина (ХГЧ) и неконъюгированного эстриола (нЭ).

Оба указанных гормона продуцируются тканями плода, их концентрация в сыворотке крови беременной меняется при наличии у плода болезни Дауна: этот показатель для неконъюгированного эстриола снижается в среднем до 0,73 МоМ, а хорионического гонадотропина повышается в среднем до 2,05 МоМ. Так же как и α-фетопротеин, нЭ и ХГЧ не обладают ни высокой чувствительностью, ни большой специфичностью, однако суммарно эти три сывороточных фактора, как показывает большой мировой опыт, позволяют выявить более 60 % плодов, пораженных болезнью Дауна. Это означает, что для такой доли плодов с болезнью Дауна риск поражения, рассчитанный на основании трех маркеров, существенно превышает не только общепопуляционный риск, но и риск прерывания беременности из-за инвазивного вмешательства (который составляет примерно 1—1,5 %). В литературе скрининг во II триместре указанных сывороточных факторов беременной получил название «тройной тест», или «биохимический скрининг на синдром Дауна». Для оценки концентрации всех трех сывороточных маркеров используют иммуноферментный анализ (ИФА).

В настоящее время ряд лабораторий в мире перешел на биохимический скрининг с целью выделения группы беременных с риском по болезни Дауна у плода со II на I триместр беременности. Кроме перечисленных сывороточных маркеров, при скрининге в I триместре еще включается ассоциированный с беременностью белок А плазмы крови (PAPP-A). При скрининге на 10-й неделе беременности этих четырех сывороточных маркеров, по данным зарубежных лабораторий, выявляемость пораженных болезнью Дауна плодов достигает 77,4 %.

В качестве скринирующего метода для обнаружения болезни Дауна, других аутосомных трисомий, а также врожденных пороков развития используют ультразвуковое исследование (УЗИ) беременных на разных сроках беременности. При УЗИ плода на 18-й неделе беременности факторами риска хромосомной патологии плода являются как изменения провизорных органов плода (в частности, плаценты), количества амниотической жидкости, так и различные пороки развития и аномалии самого плода, такие как пороки развития сердца (особенно часто атриовентрикулярного канала), характерные для трисомий *13, 18, 21,* кистозная гигрома и водянка плода, характерные для тех же трисомий и синдрома Тернера, атрезия дуоденум, часто встречающаяся при трисомии *21*, или стопа-качалка, типичная для трисомии *21*, укорочение длинных трубчатых костей, также часто встречающееся при трисомии.

В I триместре беременности УЗ-маркером для диагностики болезни Дауна служит увеличенная шейная складка (или воротниковое пространство), которая сама по себе позволяет заподозрить наличие болезни Дауна у плода примерно в 70 % случаев. В комбинации с сывороточными маркерами для I триместра этот УЗ-признак позволяет выявлять, по данным зарубежных авторов, более 90 % плодов, предположительно пораженных болезнью Дауна.

Важно подчеркнуть, что ни один из перечисленных методов скрининга однозначно не диагностирует болезнь Дауна или другие хромосомные аберрации. Они позволяют только отнести беременную в группу повышенного риска и рассчитать для нее значения риска, а при превышении этих значений величины риска индуцированного прерывания беременности предложить семье диагностическую инвазивную процедуру.

Ультразвуковая диагностика возможна также для широкого круга врожденных пороков развития, бóльшая часть из которых имеет сложную генетическую природу или генетически гетерогенны, в том числе для таких пороков развития центральной нервной системы и лица, как акрания и анэнцефалия, цефалоцеле, аномалия Денди—Уокера (агенезия мозжечка, кистозное расширение IV желудочка и увеличение задней черепной ямки), микроцефалия, агенезия мозолистого тела, кисты сосудистого сплетения, голопрозэнцефалия (неполное разделение переднего мозга и порок средней линии лица), расщелина губы и неба. УЗИ органов грудной клетки позволяет выявить такие пороки развития, как врожденная диафрагмальная грыжа с и без эвентерации органов брюшной полости, врожденный кистозно-аденоматозный порок развития легких и др. С помощью специального УЗИ могут быть выявлены многочисленные и разнообразные пороки сердца, включая гипоплазию левых отделов сердца, аномалию Эбштейна, тетраду Фалло, транспозицию крупных сосудов, коарктацию и стеноз аорты и др. Из пороков развития желудочно-кишечного тракта ультразвуковой диагностике поддаются атрезии различных отделов желудочно-кишечного тракта, гастрошизис (эвентерация органов брюшной полости через параумбиликальный дефект передней брюшной стенки), омфалоцеле и мекониевый перитонит. УЗИ опорно-двигательного аппарата позволяет диагностировать ахондроплазию, танатоформную дисплазию, несовершенный остеогенез, кампомелическую дисплазию, гипофосфатазию (все менделирующие заболевания), а также косолапость, агенезию крестца и другие пороки развития. Поддаются УЗ-диагностике также пороки развития мочеполовой системы, включая агенезию почек, инфантильную форму поликистоза почек, дилатацию разных отделов мочевыводящей системы.

Считают, что оптимальным для эффективного использования УЗИ в пренатальной диагностике врожденной и наследственной патологии является организация двухэтапного УЗ-скрининга: на первом этапе выявляются грубые пороки и аномалии развития провизорных органов плода при проведении УЗ-скрининга в родовспомогательных учреждениях, а на втором — осуществляется прицельная диагностика врожденных пороков развития специалистом высокой квалификации в рамках медико-генетического консультирования. Только при таком подходе возможна диагностика до 60 % всех врожденных пороков развития. Важно подчеркнуть, что большинство врожденных пороков развития генетически гетерогенны и могут быть либо изолированными, либо входить в состав различных хромосомных или наследственных синдромов. Проведение второго этапа УЗИ в рамках медико-генетического обследования семьи позволяет решить один из самых важных вопросов для семьи — каков повторный риск для обнаруженных при УЗИ врожденных пороков развития в данной семье. Для этого в ряде случаев необходимо провести инвазивную пренатальную диагностику, а не просто прервать беременность при согласии семьи на эту процедуру по показаниям, связанным с патологией плода.

15.4. ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

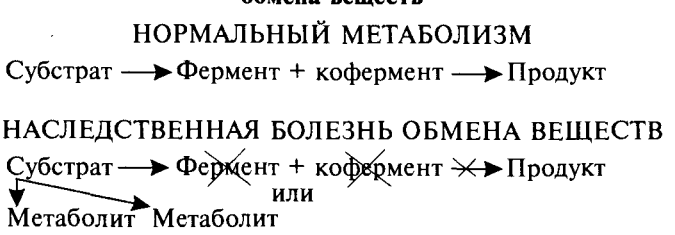
Лечение наследственных заболеваний в большинстве случаев симптоматическое и в этом отношении мало чем отличается от лечения любой другой хронической неинфекционной патологии у человека. Вместе с тем лечение некоторых наследственных болезней и прежде всего наследственных болезней обмена веществ служит примером успешной реальной патогенетической терапии.

Подходы к лечению наследственных болезней обмена веществ (НБО) непосредственно вытекают из предположений Гэррода о механизме развития НБО, которые были изложены в главе 1 и показаны схематически на схеме 15.2.

В соответствии со схемой природы НБО основные подходы к их диетическому лечению можно представить следующим образом.

Концептуальной основой диетического лечения наследственных метаболических заболеваний является идея о том, что в результате блока в определенном метаболическом пути происходит накопление предшествующего блоку метаболита и продуктов его деградации, которые действуют токсически. Из этого вытекает, в частности, что уменьшение введения в организм накапливающегося метаболита может привести к сни-

Схема 15.2. **Возникновение наследственной болезни обмена веществ**



жению его накопления и исправлению наблюдающихся клинических нарушений. Впервые эта идея была реализована в отношении галактоземии, при которой ограничение потребления новорожденным материнского молока приводило к существенному улучшению состояния ребенка. Однако наиболее значительной демонстрацией лечебного эффекта, обусловленного ограничением введения с пищей накапливающегося метаболита, несомненно, явилась ФКУ. В 1953 г. Бикель и соавт. показали, что уменьшение содержания пищевого фенилаланина не только корригирует биохимический дефект, но и ведет к клиническому улучшению состояния больных ФКУ. Известно, что это открытие в течение короткого времени привело к разработке системы неонатального скрининга новорожденных с ФКУ, начиная от диагностики этого состояния у новорожденных и кончая их вылечиванием (по крайней мере предотвращением развития умственной отсталости) с помощью специальной диеты, лишенной фенилаланина. Этот успех породил надежду, что все наследственные болезни обмена веществ можно будет лечить таким образом, т.е. с помощью специальной диеты, не содержащей субстрата, которая будет предотвращать накопление вредного метаболита и проявление клинических симптомов заболевания, если будет применяться с периода новорожденности.

Действительно, удалось разработать лечебные диеты для классической гомоцистинурии, обусловленной недостаточностью цистатионинбетасинтазы, тирозинемии, болезни, при которой моча имеет запах кленового сиропа, и некоторых других заболеваний, перечисленных в табл. 15.2.

Во многих случаях диетическое лечение, как это видно из табл. 15.2, предусматривает не только ограничение введения накапливающегося метаболита, но и одновременно добавление того продукта, синтез которого блокируется в результате недостаточности определенного фермента. При ФКУ таким продуктом является тирозин, и во всех коммерческих диетических продуктах для лечения ФКУ тирозина содержится больше, чем в норме человек получает с пищей. При этом исходят из того, что тирозин является субстратом для синтеза нейротрансмиттеров в мозге.

Таблица 15.2. **Наследственные болезни обмена веществ, для которых разработана диетическая терапия**

Заболевание	Основные нарушения в содержании метаболитов	Метаболит, который ограничивают диетой	Добавляемый продукт
Фенилкетонурия	Фенилаланин и продукты его деградации — накопление Тирозин — снижение	Фенилаланин	Тирозин
Болезнь, при которой моча имеет запах кленового сиропа	Лейцин, изолейцин, валин, кетокислоты с разветвленной цепью — накопление	Лейцин, изолейцин, валин	—
Гомоцистинурия	Метионин, гомоцистеин — накопление Цистеин — снижение	Метионин	Цистеин
Тирозинемия I	Тирозин, метаболиты тирозина, метионин — накопление	Тирозин, метионин	—
Лизинурическая непереносимость белка	Цитруллин — снижение	—	Цитруллин
Заболевания, связанные с нарушением обмена мочевины	Аммиак — повышен	Аминокислоты (белки)	Цитруллин, аргинин
Пропионовая ацидемия	Пропионат и его метаболиты — накопление	Изолейцин, валин, треонин, метионин	—
Метилмалоновая ацидемия	Метилмалонат	Изолейцин, валин, треонин, метионин	—
Глутаровая ацидемия	Глутарат — накопление	Триптофан, лизин	—
Галактоземия	Галактоза, галактозо-1-фосфат — накопление	Галактоза (лактоза)	Уридин?
Пируватная ацидемия	Пируват, лактат — накопление	Глюкоза	—
Наследственная непереносимость фруктозы	Фруктоза, фруктозо-1-фосфат — накопление	Фруктоза	—
Болезнь накопления гликогена	Глюкоза — снижение	—	Глюкоза

Наследственные болезни обмена веществ (НБО) не обязательно должны быть обусловлены нарушением синтеза определенного фермента. Они могут возникать также вследствие изменения структуры фермента, в результате чего изменяется связывание апофермента и кофермента, нарушения синтеза кофермента (обычно витамина). В этих двух случаях исходно можно было предполагать, что лечение коферментом или его предшественником может быть эффективным, так как позволит преодолеть метаболический блок. Был обнаружен ряд НБО, которые были обусловлены подобного рода дефектами, они получили название *витаминчувствительные*, несмотря на то что не все коферменты на самом деле являются витаминами.

К НБО, обусловленным нарушением связывания апофермента и кофермента, относятся цистатионинурия, примерно 50 % случаев классической гомоцистинурии, гиперорнитинемия со складчатой атрофией сетчатки, ксантуреновая ацидурия и др. При всех указанных состояниях, как правило, обнаруживают небольшую остаточную активность соответствующего фермента, и введение мегадоз витамина B_6 или пиридоксина исправляет биохимический дефект, ведет к улучшению клинического состояния больного. К этой же группе НБО относятся тиаминзависимые заболевания — болезни, при которых моча имеет запах кленового сиропа, и пируватная ацидемия, хотя для этих заболеваний доля витаминзависимых форм очень небольшая (табл. 15.3).

Таблица 15.3. **Наследственные болезни обмена, исправляющиеся большими дозами коферментов**

Заболевание	Кофермент	Фермент	Лечение
Цистатионинурия	Пиридоксин (витамин B_6)	Цистатионаза	Пиридоксин HCl
Гомоцистинурия	Пиридоксин (витамин B_6)	Цистатионин-β-синтаза	Пиридоксин HCl
Гиперорнитинемия со складчатой атрофией сетчатки	Пиридоксин (витамин B_6)	Орнитин-α-аминотрансфераза	Пиридоксин HCl
Ксантуреновая ацидурия	Пиридоксин (витамин B_6)	Кинурениназа	Пиридоксин HCl
B_6-зависимые судороги	Пиридоксин (витамин B_6)	Декарбоксилаза глутаминовой кислоты	Пиридоксин HCl
Болезнь, при которой моча с запахом кленового сиропа	Тиамин (витамин B_1)	Дегидрогеназа α-кетокислот с ветвящейся цепью	Тиамин (витамин B_1)
Пируватная ацидемия	Тиамин (витамин B_1)	Пируватдегидрогеназа	Тиамин (витамин B_1)

Некоторые НБО обусловлены непосредственно нарушением биосинтеза коферментов и поэтому их лечение, естественно, заключается в добавлении к продуктам питания соответствующих коферментов либо введении больному почти готовых их предшественников. Ряд НБО, обусловленных недостаточностью коферментов, а также препараты для их коррекции приведены в табл. 15.4.

Таблица 15.4. **Наследственные болезни обмена, исправляющиеся большими дозами коферментов**

Заболевание	Кофермент	Фермент	Лечение
Метилмалоновая ацидемия	Кобаламин (витамин B_{12})	Метилмалонил-СоА-мутаза	Гидрокси(CN) кобаламин
Гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия	Кобаламин (витамин B_{12})	Метионинсинтетаза и метилмалонил-СоА-мутаза	Гидрокси(CN) кобаламин
Гомоцистинурия	Кобаламин (витамин B_{12})	Метионинсинтаза	Метилкобаламин
Недостаточность метилентетрагидрофолатредуктазы	Фолаты	Метионинсинтаза	Фолаты?
Недостаточность птерина	Биоптерин	Гидроксилазы ароматических аминокислот	Тетрагидробиоптерин
Множественная недостаточность карбоксилаз	Биотин	Карбоксилазы	Биотин
Глутаровая ацидемия II	Рибофлавин	Электронпереносящие флавопротеины	Рибофлавин

Относительно новыми направлениями в диетической терапии НБО являются *стимуляция альтернативных путей обмена и детоксикация токсических метаболитов*. Наиболее ярким примером первого подхода является использование бетаина как пищевой добавки для стимуляции альтернативного пути метилирования гомоцистеина бетаингомоцистеин-метилтрансферазой. В результате этого снижается уровень как свободного, так и общего гомоцистеина, чем достигается положительная клиническая динамика.

Что касается второго подхода, то его идея сводится к связыванию токсического метаболита, накапливающегося в результате определенного ферментативного блока, и превращению его в нетоксический продукт, обычно легко экскретируемый с мочой. Этот подход успешно используют при изовалериановой ацидемии (синдром запаха потливых ног), при которой наблюдаются эпизоды кетоацидоза и в результате развивается умст-

венная отсталость. Предположено, что токсическим метаболитом при этом заболевании служит изовалериановая кислота, накапливающаяся из-за метаболического блока в окислении изовалерил-СоА. Предшественником этого метаболита является лейцин, но его ограничение с диетой трудноперенос больными, а влияние на накопление изовалериановой кислоты неполное. Добавление в диету глицина приводит к его связыванию с изовалерил-СоА с образованием нетоксического ацилдериват изовалерилглицина, который выводится с мочой.

Для детоксикационной терапии ряда органических ацидурий и ацидемий, таких как метилмалоновая ацидемия, глутаровая ацидурия II, глутаровая ацидемия I, с успехом применяют карнитин. Карнитин в норме участвует в митохондриальном транспорте длинноцепочечных жирных кислот, образуя с этими кислотами эфиры. Это обстоятельство используется в дезинтоксикационной терапии карнитином. В случае пропионовой и метилмалоновой ацидемии карнитин эстерифицируется токсичным пропионил-СоА, образуя легко экскретируемый пропионилкарнитин, а при недостаточности дегидрогеназы среднецепочечных ацилов — гексаноил-СоА и октаноил-СоА с образованием гексаноил- и октаноилкарнитина. Заболевания, при которых применяют детоксикационную терапию, приведены в табл. 15.5.

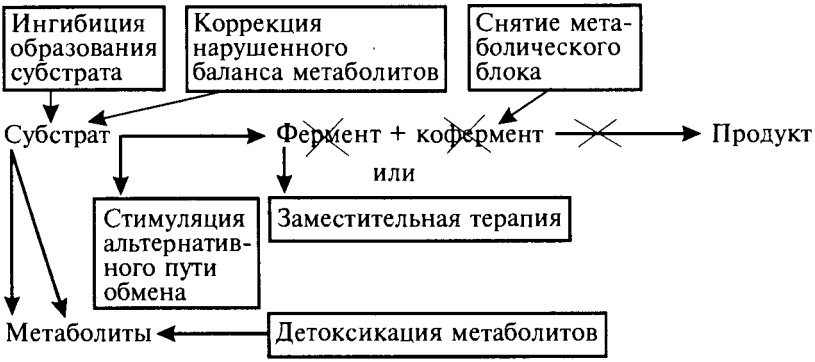
Таблица 15.5. **Наследственные болезни обмена веществ, для лечения которых используют детоксикационную терапию**

Заболевание	Предположительный токсический метаболит	Терапия	Нетоксический конъюгат
Некетотическая гиперглицинемия	Глицин	Бензоат	Гиппуровая кислота
Изовалериановая ацидемия	Изовалериановая кислота	Глицин	Изовалерилглицин
Пропионовая ацидемия	Пропионовая кислота	Карнитин	Пропионилкарнитин
Метилмалоновая ацидемия	Пропионовая кислота, метилмалоновая кислота	Карнитин	Пропионилкарнитин
Глутаровая ацидемия I	Глутаровая кислота	Карнитин	Глутарилкарнитин
Глутаровая ацидурия II	Глутаровая кислота, масляная кислота, изовалериановая кислота и др.	Карнитин	Различные ацилкарнитины
Заболевания, обусловленные нарушением цикла мочевины	Аммиак	Бензоат, фенилацетат, фенилбутират	Гиппуровая кислота, фенилацетилглутамин

Еще в качестве одного из подходов к лечению НБО можно рассматривать *блокаду накопления субстрата*. Именно этот подход играет основную роль в диетическом лечении адренолейкодистрофии и, возможно, будет иметь значение в лечении других пероксисомных заболеваний. Речь идет об использовании олеиновой кислоты для блокады синтеза жирных кислот с очень длинной цепью.

Различные способы лечения НБО представлены на схеме 15.3.

Схема 15.3. **Возможные способы лечения наследственных болезней обмена веществ**



Что касается заместительной терапии ферментами, дефектными при различных НБО, то при всей очевидной простоте идеи до недавнего времени она не могла быть реализована по ряду причин, из которых основной является сложность доставки фермента в необходимое для его работы место, особенно если при этом надо преодолеть несколько естественных барьеров, представленных клеточной мембраной и мембраной соответствующих клеточных органелл. Только в последние годы получены обнадеживающие результаты ферментотерапии недостаточности аденозиндезаминазы и неонейропатической формы болезни Гоше I типа. В то же время широкое использование ферментотерапии для лечения НБО, даже таких как лизосомные болезни накопления, по-видимому, является делом будущего.

15.5. ГЕНОТЕРАПИЯ

Новое направление в лечении наследственных болезней — так называемая генотерапия, которую многие исследователи рассматривают как фармакотерапию XXI в.

Генную терапию можно определить как набор методов лечения, основанного на переносе генетического материала в

организм человека. Необходимыми условиями генной терапии наследственных болезней являются как минимум идентификация и клонирование гена соответствующего заболевания и более или менее полные представления о его патогенезе. Последние 10 лет характеризовались беспрецедентным ростом числа картированных генов у человека. Выделение генов человека сразу дает предпосылки для создания с их помощью продуктов, которые могут быть использованы как лекарственные средства. Технологию рекомбинантных ДНК уже используют в фармакологической промышленности для получения лекарственных средств на основе продуктов генов человека, в том числе гормонов (инсулин и гормон роста), факторов свертывания крови (фактор VIII, IX и тканевый активатор плазминогена), β-, γ- и α-интерферона, интерлейкина-2, эритропоэтина и др.

Теоретически генотерапию можно применить для лечения самых разнообразных заболеваний человека: моногенных, мультифакториальных, в том числе онкологических, инфекционных, дегенеративных неврологических и т.д. Обязательное условие — достаточно хорошее знание патогенеза заболевания, по крайней мере тех его звеньев, которые являются, с одной стороны, геноконтролируемыми, а с другой — критически важными в процессе развития заболевания. Для моногенных заболеваний ситуация упрощается, так как генотерапия может планироваться даже в том случае, когда мы не знаем патогенез заболевания, но знаем, функция какого гена должна быть исправлена.

Принципы, используемые при генотерапии моногенных заболеваний, одинаково применимы и к генотерапии любых других заболеваний. Известно, по-видимому, не менее 4000 моногенных наследственных болезней, и их число, теперь уже медленнее, чем это было раньше, растет. Моногенные заболевания поражают все органы и системы органов, значительная их часть проявляется в виде синдромов. По типу наследования различают рецессивные заболевания, среди которых значительную часть составляют наследственные болезни обмена веществ (считается, что они являются наиболее перспективным объектом для генотерапии), доминантные заболевания, причиной которых во многих случаях служат мутации в генах структурных белков (теоретически менее удобный объект для генотерапии) и сцепленные с *X*-хромосомой заболевания как рецессивные, так и доминантные. К настоящему времени картировано примерно 1500 генов наследственных болезней и по крайней мере несколько сотен генов идентифицировано, т.е. для этих генов выполнено одно из условий их использования в качестве генотерапевтического средства.

Генотерапия моногенных, как, впрочем, и других заболеваний, может быть реализована при выполнении ряда *усло-*

вий. Прежде всего должен быть выделен соответствующий ген с его регуляторными последовательностями. Существует два основных класса регуляторных последовательностей. Во-первых, это *цис-регуляторные последовательности*, т.е. расположенные в той же хромосоме, что и регулируемый ген. Цис-регуляторные последовательности могут выступать в качестве промоторов, в этом случае они располагаются непосредственно за 5'-концом от инициирующей последовательности гена. Цис-регуляторные последовательности могут действовать как энхансеры, тогда они могут быть расположены в любой ориентации и на любом расстоянии от регулируемого гена. Во-вторых, это *транс-регулирующие последовательности*, которые могут быть расположены в других хромосомах и действуют на оба гомологичных аллеля. Считают, то при трансгенозе соответствующий ген должен переноситься с цис-регулирующими последовательностями, а транс-действующие регуляторные белки будут поставляться клеткой-реципиентом. Сведения о требуемых для регулируемой экспрессии трансгенов цис-расположенных регуляторных элементах были почерпнуты в основном из экспериментов с трансгенными мышами. Оказалось, что в некоторых случаях для адекватной экспрессии «чужого» гена достаточно его перенести вместе с промотором, в то время как в других случаях в переносимую генетическую конструкцию для ее регулируемой экспрессии, как, например, для генов α- или β-глобина, кроме пучков соответствующих генов, необходимо вводить регуляторные области, расположенные на значительном расстоянии от самих генов.

Многие полагают, что в общем виде гены «домашнего хозяйства» не требуют очень точной регуляции для их экспрессии, в то время как генам, действующим тканеспецифически, такая регуляция необходима.

Для успешной генотерапии соответствующий изолированный ген должен быть эффективно доставлен в клетки-мишени. В настоящее время используют различные *методы переноса генов* (табл. 15.6), в том числе физические (прямая инъекция в ткань «голого» гена, кальцийфосфатная трансфекция, перенос с помощью липосом, электропарация и др.), перенос генов с помощью ретровирусов или других вирусных векторов, прицельную доставку генов в определенный тип клеток с использованием рецепторов этих клеток и некоторые другие методы.

Эти методы различаются по эффективности доставки генетических конструкций в клетки-реципиенты. *Физические методы* считаются наименее эффективными: трансфицируется небольшой процент клеток-реципиентов, лизосомы разрушают проникшую в клетку чужеродную ДНК и в результате только в отдельных клетках, подвергнутых обработке, введен-

Таблица 15.6. **Методы переноса генов in vitro**

Методы	Эффективность трансдукции	Эффективность интеграции
Химические		
Кальцийфосфатная трансформация	Низкая	Низкая
Физические		
Электропарация	Низкая	Низкая
Микроинъекции	Высокая	Низкая
Бомбардировка частицами	Высокая	Низкая
Слияние		
Липосомы	Низкая	Низкая
Эндоцитоз с участием рецепторов		
Комплекс ДНК—белок	Высокая	Низкая
Комплекс ДНК—оболочка вируса	Высокая	Низкая
Рекомбинантные вирусы		
Аденовирус	Высокая	Низкая
Аденоассоциированный вирус	Высокая	Высокая
Вирус герпеса	Низкая	Низкая
Вирус человеческого иммунодефицита	Высокая	Высокая
Вирус Moloney	Высокая	Высокая
Вирус оспенной вакцины	Высокая	Низкая

ные генетические конструкции оказываются встроенными в геном этих клеток. Тем не менее было показано, что даже при обычной инъекции ДНК в мышцы она способна проникать в мышечные клетки и экспрессироваться там в течение года. *Вирусные векторы* более эффективно переносят встроенные в них генетические конструкции в клетки-мишени, при этом ретровирусные векторы инфицируют делящиеся клетки и интегрируются случайным образом в их геном вместе со встроенными генетическими конструкциями, а аденовирусные векторы, напротив, трансфицируют неделящиеся клетки и не встраиваются в их геном. В качестве вирусных векторов для доставки генетических конструкций в клетки-мишени использовали также аденоассоциированные вирусные векторы, которые неслучайным образом встраиваются в определенный район хромосомы *19*, векторы на основе вируса герпеса, вируса противооспенной вакцины и вируса человеческого иммунодефицита и др. Все вирусы, кроме аденоассоциированного вируса, когда их используют в качестве векторов, генетически модифицируются, поэтому они оказыва-

ются неспособными к самостоятельной репликации в клетке-хозяине, но сохраняют способность инфицировать эти клетки, а также избегать деградации лизосомами. Вирусные векторы обладают в большей или меньшей степени выраженным тропизмом к определенной ткани, что может быть использовано для направленной доставки генотерапевтической конструкции. Так, аденовирус тропен к эпителию дыхательных путей, вирус герпеса — к нейронам ЦНС, вирус гепатита — к клеткам печени и т.д. Вирусные векторы отличаются также по способности встраивать бóльшие или меньшие отрезки чужеродной ДНК и по ряду других характеристик, важных в плане их применения для переноса генов человека.

Следует упомянуть также о возможности переноса и обеспечения функционирования человеческих генов в составе *искусственных хромосом*. Такие хромосомы могут нести большие отрезки ДНК, содержащие несколько генов со всеми регулирующими последовательностями. Примером искусственных хромосом могут служить *YAC*. Требуется, однако, проделать еще значительную работу, для того чтобы установить, какие центро- и теломерные участки хромосом должны быть в составе этих искусственных хромосом для успешного реплицирования в митозе.

Для направленной доставки генетической конструкции, предназначенной для генотерапии, в определенный тип клеток, помимо вирусов, используют и *другие способы*. Ген или его переносчик могут быть прикреплены к комплексу полилизин — асиалогликопротеин. Такой комплекс захватывается рецепторами гепатоцитов, и в результате генетическая конструкция проникает в печеночную клетку и может начать в ней функционировать.

Проблема направленной доставки соответствующего рекомбинантного гена просто решается в том случае, когда клетки определенного типа (лимфоциты, стволовые гемопоэтические клетки, фибробласты, кератиноциты или гепатоциты) извлекаются из организма, трансфицируются in vitro и после культивирования или непосредственно после трансфекции возвращаются в организм (генотерапия ex vivo).

Таким образом, к началу 90-х годов XX в. был накоплен достаточно большой экспериментальный опыт по созданию генетических конструкций, конструированию различных переносчиков для этих конструкций, трансфекции ими различных типов клеток in vitro и in vivo, чтобы можно было приступить к собственно генотерапии моногенных заболеваний. В списке моногенных наследственных заболеваний, наиболее подходящих для генотерапии, значительную часть составляют наследственные болезни обмена веществ, такие как болезнь Гоше (сфинголипидоз), синдромы Хантера и Гурлера (мукополисахаридозы), фенилкетонурия, гипераммониемия, цит-

руллинемия, синдром Леша—Найяна (недостаточность гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы), метахроматическая лейкодистрофия (недостаточность арилсульфатазы А), наследственные иммунодефициты, обусловленные недостаточностью аденозиндезаминазы и пуриннуклеозидфосфорилазы и др. В список также вошли такие неметаболические заболевания, как гемофилии А и В, связанные с недостаточностью VIII и IX факторов свертывания крови, семейная гиперхолестеринемия (недостаточность рецепторов липопротеинов низкой плотности), муковисцидоз (недостаточность муковисцидозного белка — регулятора трансмембранной проводимости), миодистрофия Дюшенна (недостаточность дистрофина) и некоторые другие заболевания. К этому списку за последние годы добавилось еще несколько наследственных болезней, кандидатов для генотерапии: наследственные нефриты, наследственные ретинопатии, некоторые формы тугоухости.

Начиная с 1989 г., когда был разрешен первый протокол для клинических испытаний генотерапии, было одобрено несколько сотен протоколов, которые предусматривали испытания генотерапии на нескольких тысячах больных. В абсолютном большинстве случаев реализация этих протоколов означала разные фазы клинических испытаний генотерапии онкологических и других мультифакториальных заболеваний, однако по крайней мере несколько десятков протоколов касалось клинических испытаний генотерапии при моногенных заболеваниях. Наиболее очевидный эффект, включая существенное уменьшение или даже исчезновение клинической симптоматики, достигнут при генотерапии врожденного наследственного иммунодефицита, обусловленного недостаточностью аденозиндезаминазы. При этом заболевании собственные лимфоциты больных после иммуностимуляции трансфицировали ретровирусным вектором, содержащим нормальный ген аденозиндезаминазы, после чего их возвращали в кровоток больного. Всю генотерапевтическую процедуру периодически повторяли. Уже после первых трансфузий генетически измененных лимфоцитов не только наблюдалось восстановление иммунологических и биохимических показателей у больных, но и существенно улучшалась клиническая картина. Если первые клинические испытания генотерапии недостаточности аденозиндезаминазы еще вызывали критику и не считались доказанными, то теперь практически не осталось сомнения в эффективности генотерапии этого заболевания.

В отношении других наследственных болезней добиться столь же значительных успехов в генотерапии пока не удалось, и в лучшем случае протоколы предусматривали реализацию 1-й фазы клинических испытаний, т.е. доказательства возможности переноса гена и обнаружения его эффектов на биохимическом — физиологическом уровне.

Клиническая генетика является прикладной ветвью медицинской генетики. Ее основным предметом служит оказание медицинской помощи больным с наследственной патологией и их семьям, которое заключается в диагностике, лечебных мероприятиях, медико-генетическом консультировании и пренатальной диагностике наследственной и врожденной патологии.

Существует два подхода к профилактике наследственных болезней: семейная профилактика с помощью предотвращения новых случаев заболевания в семье и популяционная профилактика, базирующаяся на специальных программах скрининга в отношении той или иной наследственной патологии или гетерозиготного носительства мутантных генов, а также на различных санитарно-гигиенических мероприятиях, направленных на выявление вредных производственных факторов и неблагоприятных влияний окружающей среды.

Медико-генетическое консультирование можно определить как коммуникативный процесс, связанный с решением проблем семьи с риском возникновения наследственного заболевания и заключающийся в попытке помочь семье, обеспечив ее данными о диагнозе и возможном клиническом течении болезни, доступном лечении, типе наследования заболевания и риске его повторения среди ближайших родственников, принять адекватное решение о дальнейшем репродуктивном поведении.

Генетический риск — это специфическая вероятность (от 0 до 1) появления определенной наследственной патологии у самого обратившегося либо у его потенциальных потомков, а также других родственников. Различают низкий (до 5 %), средний (от 6 до 20 %) и высокий (выше 20 %) риск появления больного с наследственной болезнью в семье. Существует два способа определения генетического риска: теоретические расчеты, основанные на генетических закономерностях, и использование эмпирических данных.

Генетический скрининг можно определить как выявление в популяции лиц с определенным генотипом, который либо обусловливает заболевание или предрасполагает к возникновению заболевания, либо может обусловить заболевание у потомства.

В медицинской генетике в настоящее время широко используют следующие виды генетического скрининга: 1) популяционный скрининг новорожденных с целью выявления и последующего лечения некоторых наследственных болезней обмена веществ (фенилкетонурия, гипотиреоз, галактоземия); 2) популяционный скрининг для об-

наружения гетерозиготного носительства генов некоторых наследственных заболеваний, частых в тех популяциях, где организуется скрининг, с целью дальнейшего медико-генетического консультирования семей с высоким риском и пренатальной диагностики в этих семьях пораженных плодов.

В медицинской генетике находят все большее применение методы пренатальной диагностики. Эти методы можно разделить на скринирующие и диагностические. К скринирующим методам можно отнести анализ сывороточных маркеров и массовое ультразвуковое обследование беременных, а к диагностическим — амниоцентез, биопсию ворсинок хориона, кордоцентез и в некоторых случаях прицельное ультразвуковое исследование плода. Скринирующие методы применяют для выявления группы риска среди беременных в отношении врожденных пороков развития, а также некоторых хромосомных синдромов у плода. Для семей из этих групп риска, а также для семей с разнообразной моногенной наследственной патологией, для которой возможна ДНК-диагностика, при желании семьи может быть проведена инвазивная подтверждающая диагностика.

В настоящее время примерно для 30 наследственных болезней обмена веществ разработана эффективная патогенетическая терапия. Концептуальной основой диетического лечения наследственных метаболических заболеваний является идея, что в результате блока в определенном метаболическом пути происходит накопление предшествующего блоку метаболита и продуктов его деградации, которые действуют токсически, и лечение должно заключаться в обходе этого метаболического блока или его преодолении.

Последним достижением медицинской генетики является разработка методов генотерапии для лечения различных заболеваний человека: наследственных, мультифакториальных и даже инфекционных. Успех генотерапии зависит от создания методов эффективной доставки генов в нужные соматические клетки, создания генетических конструкций, обеспечивающих высокую активность перенесенного гена и от обеспечения достаточно длительного функционирования перенесенного гена в соматических клетках.

Глава 16 ЭТИЧЕСКИЕ, ПРАВОВЫЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Еще недавно этические и правовые и в меньшей степени социальные проблемы возникали в медицинской генетике преимущественно в связи с медико-генетическим консультированием и скринингом новорожденных на некоторые наследственные болезни обмена веществ. Они затрагивали относительно небольшую часть общества в основном развитых стран, в которых медико-генетические консультации стали составной частью практического здравоохранения и не имели широкого общественного резонанса. Положение, однако, изменилось в связи с созданием новых геномных технологий и реализацией программы «Геном человека». Эти новые технологии принципиально могут затрагивать интересы значительной части членов любого общества как в развитых, так и развивающихся странах, так как создают возможности анализа генома и выявления в нем генов, которые могут реализовываться в патологические фенотипы с большей или меньшей вероятностью практически для каждого человека или, напротив, выявления генов устойчивости к различным заболеваниям и патентования их последовательностей с целью коммерческого использования.

Конкретные рекомендации по способам решения этических проблем в области медицинской генетики были разработаны в рамках Программы по наследственным болезням ВОЗ: «Рекомендуемое международное руководство по этическим проблемам в медицинской генетике и медико-генетической службе» (Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services). Этот документ был принят на совещании ВОЗ «Этические исследования в медицинской генетике» (15—16.12.1997 г., Женева) с участием экспертов из промышленно развитых и развивающихся стран.

Документ ВОЗ указывает, что к медицинской генетике, которая является частью медицины, прежде всего должны быть применены общие этические принципы медицины, такие как:

— признание автономии личности, под чем подразумевается право человека самому решать все вопросы, которые касаются его здоровья, и защита лиц с ограниченной автономией (детей, лиц с умственной отсталостью и др.);
— в качестве высшего приоритета рассматривается обязанность врача обеспечить блага для личности и максимальной пользы от медицинских процедур для здоровья;

— непричинение вреда здоровью пациента или по крайней мере стремление минимизировать этот вред;
— справедливость медицины, подразумевающая равный доступ членов общества к общественным благам, т.е. право каждого человека на равную или уравненную долю по потребности в доступе к необходимым для нормальной жизни медицинским технологиям, которые поддерживаются средствами из общественных фондов.

Медицинская генетика предоставляет медицинскую помощь больным с наследственной патологией, а также их семьям. Основной целью медико-генетической службы являются помощь людям с наследственными нарушениями, а также помощь их семьям жить и участвовать в репродукции насколько возможно нормально, обеспечивать семьи информацией, которая помогала бы им сделать сознательный выбор в отношении репродуктивного поведения и своего здоровья, помогать семьям, обратившимся в консультацию, получить доступ к соответствующей медицинской службе (диагностической, терапевтической, реабилитационной или профилактической) или специальным органам социальной поддержки, помочь семье адаптироваться к тому, что в ней есть больной с наследственной патологией, и предоставлять таким семьям информацию о новых методах лечения и других видах помощи больным с соответствующей наследственной патологией.

В связи с указанными выше целями в работе медико-генетической службы должны быть использованы следующие этические принципы. Осуществлять справедливое распределение общественных средств среди тех, кто в них нуждается больше всего; предоставлять свободу выбора семье в проблемах, связанных с генетикой. В решении репродуктивных проблем особое право должно принадлежать женщине; в генетической службе должно доминировать добровольное согласие, идет ли речь о генетическом тестировании или лечении, необходимо ограждать семью от насилия со стороны общества, государства или медицины. Медицинская генетика должна проявлять уважение к разнообразию точек зрения, существующему в популяции относительно ее активности, пониманию людей с учетом их образовательного и интеллектуального уровня. Медико-генетическая служба должна сотрудничать с общественными ассоциациями больных и семей с наследственными болезнями, активно заниматься обучением популяции основам генетики. Медицинская генетика должна препятствовать любым формам дискриминации больных при их принятии на работу, заключении страховых договоров, при учебе. Медико-генетическая служба должна воздерживаться от предложения семьям тестов или процедур, не показанных им с медицинской точки зрения; она должна

обеспечивать постоянный контроль качества службы, включая лабораторную.

Одной из наиболее важных составляющих медико-генетической службы в любой стране является медико-генетическая консультация. В документе ВОЗ предлагается соблюдение следующих этических принципов в работе медико-генетической консультации: уважение больных и семей, обратившихся за консультацией, уважение их мнения, предоставление полной и точной медико-генетической информации консультирующимся; защита медицинской тайны, касающейся больных и их семей, от посягательств на нее со стороны работодателей, страховщиков или школы; информация больного и семьи о возможном неправильном использовании генетической информации третьей стороной; информирование консультирующегося, что он обязан сообщить своим близким родственникам о том, что для некоторых из них существует риск заболеть наследственным заболеванием или наследственным заболеванием могут болеть их дети; в некоторых случаях информировать консультирующегося, что его моральным обязательством является сообщить о своем генетическом статусе, если он может нанести вред окружающим; представлять консультирующимся полную информацию настолько, насколько это возможно в каждом конкретном случае; использовать в консультировании недерективный подход, за исключением тех случаев, когда возможно лечение заболевания; дети и подростки должны участвовать в принятии решения, которое их непосредственно касается в тех случаях, когда это возможно; врач-генетик обязан вступить в повторный контакт с больным/семьей, когда это необходимо в связи с появлением новых возможностей в оказании медико-генетической помощи.

Понятие «генетический скрининг» относится к тестам, которые предполагается применять в популяции или в группе лиц для выявления индивидуумов с высоким риском развития определенного наследственного заболевания. ВОЗ предлагает использовать следующие этические принципы при проведении генетического скрининга или тестирования.

Генетический скрининг или тестирование должны быть абсолютно добровольными, кроме бесплатного скрининга новорожденных на некоторые наследственные болезни обмена веществ, когда ранняя диагностика и лечение позволяют предотвратить развитие заболевания. Генетическому скринингу или тестированию должна предшествовать разъяснительная работа по поводу целей скрининга и его результатов, а также о том, какие возможности для выбора открываются перед тестируемыми. Анонимный скрининг с эпидемиологическими целями может проводиться только в том случае, когда популяция поставлена в известность о его проведении. Результаты скрининга не должны становиться известными рабо-

тодателям, страховщикам и школьным администрациям без индивидуального согласия для того, чтобы избежать возможной дискриминации. В редких случаях, когда ознакомление с результатами скрининга может быть в интересах индивидуума или общественной безопасности, представитель здравоохранения должен провести индивидуальную работу с тем, чтобы убедить индивидуума в необходимости такого решения. Результаты тестирования должны быть доведены через медико-генетическую консультацию до принимавших участие в скрининге, особенно если эти результаты были неблагополучными и требуют принятия решения о дальнейших действиях. Если существуют методы лечения или профилактики выявленных состояний во время генетического скрининга, о них следует незамедлительно сообщить лицам с позитивными результатами скрининга.

Этические требования к информированному согласию отличаются в зависимости от того, идет ли речь о клинической практике или исследовательском проекте. В клинической практике генетическое тестирование может потребоваться в рамках предполагаемого медико-генетического обследования индивидуума. При этом сохраняется требование к добровольному согласию на такое тестирование, а информированное согласие лицо может подписать после того, как объяснена цель тестирования, оценены шансы, что тест может дать точное предсказание, объяснено, как человек или его семья могут использовать результаты тестирования, очерчены потенциальные выгоды от тестирования, как и, напротив, социальный и психологический риск от применения тестирования. Независимо от решения индивида или его семьи относительно тестирования медицинская помощь им будет оказана в любом случае.

Чтобы получить информированное согласие на участие в проведении исследовательского проекта или контроля за качеством генетического теста, индивидууму требуется объяснить экспериментальный характер и цель работы, почему пригласили человека и добровольность участия в процедуре, неудобства и возможный риск тестирования как для индивидуума, так и его семьи, неопределенность теста для предсказания и точного генетического консультирования, возможную выгоду от последующего применения теста для других и для науки, конфиденциальность данных, которые относятся к конкретному человеку, с кем можно вступить в контакт, чтобы выяснить любые вопросы, касающиеся проекта, или, в случае конфликта, право человека отказаться от участия в проекте в любое время, сохранение за индивидуумом и его семьей права на медицинское обслуживание, даже если он отказался от участия в проекте.

В последние годы в медицинской генетике стали использовать пресимптоматическое тестирование, т.е. выявление

здоровых людей, которые наследовали ген, обусловливающий развитие наследственного заболевания при достаточно продолжительной жизни индивидуума, и тестирование на предрасположенность, которое позволяет выявить индивидуумов с генами предрасположенности к определенным мультифакториальным заболеваниям, таким, например, как ишемическая болезнь сердца или рак. При тестировании на предрасположенность даже выявление генов предрасположенности еще не означает, что человек обязательно заболеет.

ВОЗ предлагает следующие этические нормы при проведении пресимптоматического тестирования, или тестирования на предрасположенность. Тестирование на генетическую предрасположенность лиц с семейным накоплением рака или сердечно-сосудистых заболеваний следует приветствовать, если результаты тестирования могут быть эффективно использованы для профилактики и лечения соответствующих заболеваний. Все тесты на предрасположенность должны быть добровольными, подкреплены информированным согласием, им должна предшествовать разъяснительная работа. Пресимптоматическое тестирование должно быть доступным для взрослых с риском соответствующего заболевания даже в отсутствие лечения, но ему должны предшествовать медико-генетическое консультирование и получение от тестируемого информированного согласия. Тестирование детей и подростков допускается только в том случае, когда медицинская помощь будет более эффективна, результаты тестирования должны быть недоступны работодателям, страховщикам, школам и другим третьим сторонам.

Пренатальная диагностика становится возможной для сотен наследственных болезней и врожденных пороков развития. Чрезвычайно важно, чтобы пренатальной диагностике предшествовала, а затем и заключала ее медико-генетическая консультация. Предлагаемые ВОЗ этические нормативы при проведении пренатальной диагностики следующие. Генетическая служба должна быть в равной степени доступна всем. Включая пренатальную диагностику, она должна предоставляться в первую очередь тем, кто в ней нуждается, независимо от того, могут ли они заплатить за выполненные процедуры. Пренатальная диагностика должна быть добровольной; если она показана с медицинской точки зрения, то ее следует предоставить независимо от того, как семья относится к абортам. Такая пренатальная диагностика может подготовить некоторые семьи к рождению больного ребенка. Пренатальная диагностика проводится только для того, чтобы обеспечить семью и врача информацией о состоянии плода. Пренатальная диагностика отцовства, за редкими исключениями, запрещена. Пренатальная диагностика при отсутствии медицинских показаний, а только из-за беспокойства беременной

должна быть проведена в последнюю очередь. Пренатальной диагностике должна предшествовать медико-генетическая консультация. Врач должен разъяснить семье все результаты пренатальной диагностики, включая вариабельность признаков того заболевания, ради которого проводится диагностика. Семья, а не врач-генетик, должна решать, как вести себя после пренатальной диагностики.

Рассматриваемое международное руководство по этическим проблемам в медицинской генетике содержит также этические нормативы и в отношении ряда других медико-генетических процедур. Это руководство следует рассматривать как рекомендации, а не строгое предписание, которыми целесообразно пользоваться в работе медико-генетической службы любой страны.

В течение последних нескольких лет ряд международных организаций, а также профессиональных ассоциаций, среди которых в первую очередь следует назвать ЮНЕСКО, ВОЗ и организацию «Геном человека» (Human Genome Organization), опубликовали документы, содержащие рекомендации по защите прав и свобод граждан в связи с новыми биотехнологическими достижениями современной науки.

Основополагающими документами в области защиты прав и свобод граждан в связи с новыми достижениями генетики и биотехнологии являются «Всеобщая декларация о геноме человека и о правах человека», принятая на 29-й сессии Генеральной ассамблеи ЮНЕСКО 11 ноября 1997 г., и «Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с приложениями биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине», принятая государствами — членами Совета Европы 4 апрля 1997 г.

«Всеобщая декларация о геноме человека и о правах человека» ЮНЕСКО утверждает, что геном человека является биологической основой общности всех людей на Земле. Декларация также подчеркивает, что никто не может подвергаться дискриминации на основании генетических характеристик, цели или результаты которых представляют собой посягательство на основные свободы и человеческое достоинство. Научные исследования генома человека должны проводиться после тщательной предварительной оценки связанных с ними потенциальных опасностей и преимуществ, с учетом всех других предписаний, установленных национальными законодательствами. Декларация определяет принципы добровольного информированного согласия заинтересованных лиц на проведение любых процедур, связанных с изучением их геномов, и конфиденциальности генетической информации, право человека самому решать, быть или не быть проинформированным о результатах генетического анализа и его последствиях, а также право на справедливую компенсацию

ущерба, причиненного в результате воздействия на геном в соответствии с международным правом и национальным законодательством, всеобщий доступ к достижениям науки в области биологии, генетики и медицины, касающихся генома человека, при должном уважении достоинства и прав каждого человека.

В «Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с приложениями биологии и медицины: Конвенции о правах человека и биомедицине» Совета Европы утверждается превалирование интересов и благополучия отдельного человека над интересами общества и науки. Конвенция требует получения от пациентов информированного и этически приемлемого согласия на проведение любых медицинских процедур или исследований, в том числе исследований генома человека и медико-генетических процедур. Необходимы защита лиц, которые сами не способны дать такое согласие, информирование о равном доступе всех граждан к мероприятиям по охране здоровья, контроле качества профессиональных стандартов, недопущении дискриминации на основании генетической информации, об условиях этической приемлемости прогностического генетического тестирования, о допустимости интервенций в геном только соматических клеток человека, о запрете селекции по полу. К конвенции имеется дополнительный протокол о запрете клонирования человека.

При реализации различных программ медицинской генетики возникают разнообразные этические и правовые проблемы, способы решения которых не всегда однозначны и широко обсуждаются международными организациями и общественностью.

Конкретные рекомендации по способам решения этических проблем в области медицинской генетики были разработаны в рамках программы по наследственным болезням ВОЗ: «Рекомендуемое международное руководство по этическим проблемам в медицинской генетике и медико-генетической службе».

Основополагающими документами в области защиты прав и свобод граждан в связи с новыми достижениями генетики и биотехнологии являются «Всеобщая декларация о геноме человека и о правах человека», принятая на 29-й сессии Генеральной ассамблеи ЮНЕСКО 11 ноября 1997 г., и «Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с приложениями биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине», принятая государствами — членами Совета Европы 4 апреля 1997 г.

Краткий словарь терминов

Аденин — одно из оснований ДНК (сокращение — А).

Аденоассоциированный вирус — один из типов парвовируса, который используется как вектор для соматической генотерапии.

Аденовирус — вирус, содержащий двунитевую РНК; используется как вектор для соматической генотерапии.

Акроцентрическая хромосома — хромосома, у которой центромера расположена ближе к концу одного из плеч.

Активатор — специфический фактор транскрипции, который связывается с коактиватором и энхансером и таким образом обеспечивает регуляцию транскрипции определенного гена(ов).

Акцепторный сайт — АГ-последовательность нуклеотидов, которая определяет точку сплайсинга у 3'-конца интрона.

Аллель — термин обозначает существование разных альтернативных форм гена, или последовательности ДНК, в популяции в определенном локусе.

Аллельное исключение — блокировка перестройки генов иммуноглобулинов в одной из гомологичных хромосом после того, как она успешно завершена в другом гомологе, благодаря чему достигается аллельное исключение, т.е. наличие в одной клетке только одного типа иммуноглобулинов.

Аллельспецифические олигонуклеотиды — короткие последовательности ДНК, обычно содержащие 18—20 нуклеотидов, которые могут гибридизоваться либо с нормальной последовательностью ДНК, либо с мутантной. Используют для прямой ДНК-диагностики.

Альтернативное расхождение — тип мейотической сегрегации хромосом при наличии транслокации, при котором могут образовываться сбалансированные по хромосомному набору гаметы (см. совместное расхождение-1).

Альтернативный сплайсинг — образование нескольких белков под контролем одного гена из-за наличия двух или более сайтов сплайсинга в одном интроне.

Альфа-сателлитная ДНК — тип повторяющейся последовательности ДНК, обычно обнаруживается рядом с центромерами.

Альфа-фетопротеин — альбуминоподобный белок, продуцируемый плодом. Уровень альфа-фетопротеина повышается в сыворотке крови беременной, если у плода есть дефект нервной трубки, или гастрошизис, и снижается, если плод поражен болезнью Дауна.

Аминоацил-тРНК — транспортная РНК с присоединенной аминокислотой.

Аминокислоты — основной строительный материал для синтеза полипептидов. Каждая из 20 аминокислот кодируется одним или более кодоном мРНК.

Амниоцентез — метод пренатальной диагностики, при котором обычно трансабдоминально получают небольшое количество амниотической жидкости со слущенными клетками плода. Эти клетки могут быть использованы для диагностики наследственных болезней.

Амниоциты — клетки плода, плавающие в амниотической жидкости.

Аналог основания — молекула, сходная по строению с одним из четырех азотистых оснований ДНК. Является одним из видов мутагенов.

Анафаза — одна из стадий клеточного деления, при которой сестринские хроматиды разделяются и начинают движение к противоположным полюсам клетки.

Антиген — молекула, провоцирующая образование антител.

Антигенпрезентирующая клетка — клетка, которая захватывает чужеродный антиген, переваривает его и затем представляет его на клеточной поверхности, где он распознается Т-лимфоцитами.

Антитело — молекула, которая образуется лимфоцитами в ответ на проникновение чужеродного антигена.

Антиципация — усиление проявления заболевания (более раннее начало, большая тяжесть клинических симптомов) в каждом последующем поколении родословной. Часто наблюдается при заболеваниях, обусловленных мутациями, связанными с расширением зоны тринуклеотидных повторов.

Анэуплоидия — состояние, при котором диплоидное число хромосом не кратно 23, например трисомия или моносомия.

Апоптоз — программируемая клеточная гибель.

Апостериорная вероятность — в байесовском анализе окончательная вероятность события с учетом априорной, условной и объединенной вероятностей.

Априорная вероятность — в байесовском анализе теоретическая вероятность того, что событие произойдет, не учитывающая дополнительную информацию (характер родословной, результаты биохимических или иных тестов на носительство гена).

Ассортативные браки — браки, при которых супруги отбирают друг друга по сходным фенотипическим признакам — росту, цвету кожи, интеллекту и т.д., а также браки, когда в качестве супруга предпочитаются родственники (позитивная ассортативность). Все позитивные ассортативные браки прямо или косвенно ведут к повышению гомозиготности в популяции по различным генам. В случае негативной ассортативности доля гомозигот в популяции будет, напротив, уменьшаться.

Ассоциация — совместная встречаемость двух признаков или событий чаще, чем это ожидается при случайном их сочетании.

Аутосомы — 22 пары хромосом, исключая половые хромосомы.

Байеса теорема — статистический метод, с помощью которого получают корректную оценку вероятности события или риска. Метод предусматривает использование априорной и условной вероятностей.

Бактериофаги — вирусы, которые инфицируют бактерии. Используют в генной инженерии как векторы для переноса отрезков чужеродной ДНК.

Библиотека кДНК — коллекция сегментов комплементарной ДНК (кДНК), клонируемых в фагах или плазмидах.

Бивалент — пара переплетенных гомологичных хромосом, видимых в профазе I мейоза. Синоним тетрады.

Биометрическая генетика — изучение генетической природы изменчивости количественных признаков.

Биохимическая генетика — изучение генетической природы метаболизма.

Близкие родственники — индивидуумы, имеющие общих предков, например дедов или бабок, прадедов либо пробабок.

Близкородственный брак — брак между индивидуумами, являющимися близкими родственниками (например, двоюродными сибсами, дядей и племянницей и т.д.).

Близнецы — см. дизиготность, монозиготность.

Близнецовый метод исследования — изучение роли наследственных факторов в становлении различных признаков и болезней путем сравнения конкордантности (см.) и дискордантности (см.) по этим признакам или болезням моно- и дизиготных близнецов.

Варьирующее число тандемных повторов (VNTR) — один из видов полиморфизма, обнаруживаемый по изменчивости числа минисателлитных повторов в определенном районе хромосомы.

Вектор — средство для переноса вставки чужеродной ДНК (фаг, плазмида, космида и т.д.).

Вирусный вектор — см. вектор.

Ворсинки хориона — материал, который аспирируют в процедуре пренатальной диагностики обычно на 10—12-й неделе беременности.

Врожденный — признак, обнаруживаемый у новорожденного.

Вставка — последовательность ДНК, которая вставляется в вектор с помощью рекомбинантных технологий.

Гамета — гаплоидная зародышевая клетка (сперматозоид или яйцеклетка).

Гаметогенез — процесс образования гамет.

Гаплоиды — клетки, содержащие только один набор хромосом (23 хромосомы). Гаплоидными являются гаметы.

Гаплонедостаточность — состояние, при котором 50 % экспрессии гена от нормального уровня недостаточно для обеспечения нормальной функции (например, гетерозиготы по генам доминантных заболеваний).

Гаплотип — аллельная конституция нескольких локусов, расположенных на одной хромосоме.

Гемизиготность — присутствие в организме только одной копии гена. Чаще всего это понятие используют в отношении генов, локализованных в хромосоме *X* у мужчин.

Ген — элементарная единица наследственности.

Ген-кандидат — ген, измененный продукт которого с известной функцией может быть причиной определенного наследственного заболевания.

Ген-кандидат по положению — гены, расположенные в районе хромосомы, для которого установлено сцепление с наследственным заболеванием или иным менделирующим признаком.

Ген-модификатор — ген, способный изменять экспрессию другого гена.

Ген-супрессор опухоли — ген, продукт которого участвует в контроле роста клетки и ее пролиферации, мутации в таком гене ведут к возникновению опухолевого роста (примером генов-супрессоров является ген ретинобластомы).

Генетика человека — раздел общей генетики, изучающий наследственность и наследственную изменчивость у человека.

Генетика количественных признаков — см. биометрическая генетика.

Генетическая гетерогенность — обусловленность определенного признака или заболевания разными мутантными аллелями одного гена (аллельная гетерогенность), мутациями в разных генах (локусная гетерогенность).

Генетическая инженерия — целенаправленное изменение генов (обычно с использованием методов рекомбинантных ДНК).

Генетическая эпидемиология — в узком смысле раздел генетики, изучающий причины семейного накопления частых заболеваний.

Генетический дрейф — термин из популяционной генетики, означающий изменение частоты гена в популяции в результате случайных колебаний в выборке гамет, образующих следующее поколение популяции.

Генетический код — последовательность кодонов мРНК, определяющая последовательность аминокислот в полипептидной цепи.

Генетический скрининг — популяционное тестирование для выявления наследственного заболевания или гена наследственного заболевания.

Генетическое картирование — определение порядка генов на хромосоме на основе установления частот рекомбинаций между генами.

Генетическое консультирование — коммуникативный процесс, в ходе которого генетик сообщает и объясняет больному и его семье информацию о наследственном заболевании, его природе, патогенезе, возможных методах лечения и повторном риске, а также методах профилактики. На основе этой информации семья должна принять решение о дальнейшем репродуктивном поведении.

Генная терапия (генотерапия) — введение в геном, или изменение гена генноинженерными методами с целью лечения заболевания.

Генное семейство — группа генов со сходной последовательностью ДНК, эволюционировавшая от одного гена-предшественника.

Геном — вся ДНК (ядерная и митохондриальная) организма (клетки).

Геномная библиотека — коллекция фрагментов ДНК из всего генома, клонируемых в различных носителях (фаги, плазмиды и т.д.).

Геномная нестабильность — патологические состояния, при которых наблюдается возрастание частоты мутаций различного типа в геноме (например, при дефектах системы репарации ДНК).

Геномный импринтинг — процесс, обеспечивающий дифференциальную активность генов в зависимости от того, получен ли ген от отца или от матери.

Генотерапия клеток зародышевой линии — генотерапия, которая изменяет геном клеток зародышевой линии. Предполагает наследование измененного генома.

Генотерапия соматических клеток — генотерапия, которая изменяет геном только соматических клеток и предполагает терапевтический эффект только для индивидуума.

Генотип — в узком смысле аллельная конституция индивидуума по определенному гену, в широком — аллельная конституция по многим генам.

Гены домашнего хозяйства — гены, белки которых необходимы для поддержания структуры и метаболизма каждой клетки. Они транскрипционно активны во всех клетках.

Гетеродисомия — присутствие в клетках двух гомологичных хромосом, полученных только от одного из родителей. При гетеродисомии эти гомологичные хромосомы не идентичны.

Гетерогенность аллельная — клинический полиморфизм наследственной болезни, обусловленный разными аллелями гена, ответственного за развитие этой болезни (например, миопатии Дюшенна и Беккера).

Гетерогенность локусная — обусловленность клинически однородного наследственного заболевания мутациями разных генов (например, пигментная дегенерация сетчатки, нейросенсорная врожденная тугоухость).

Гетерозигота — индивидуум, у которого имеются разные аллели одного локуса.

Гетероморфизм — различие в морфологических характеристиках гомологичных хромосом (например, в размерах гетерохроматиновых блоков).

Гетероплазмия — существование различных последовательностей ДНК в одном локусе единичной клетки. Гетероплазмия характерна для локусов митохондриальной ДНК.

Гетерохроматин — интенсивно окрашивающийся ядерными красителями хроматин, который обычно является транскрипционно неактивным.

Гибридизация соматических клеток — слияние соматических клеток двух разных видов (чаще всего соматических клеток человека и мыши). Последующие деления гибридных клеток сопровождаются селективной потерей хромосом одного вида (обычно человека). В результате можно получить клоны клеток, содержащих только одну хромосому человека. Такие клетки с успехом используют для картирования генов человека.

Гимза — автор метода окраски хромосом, при котором выявляются так называемые G-сегменты.

Гипотеза двухударного механизма возникновения канцерогенеза Кнудсона — гипотеза, согласно которой оба аллеля гена-супрессора опухолевого роста должны быть повреждены для того, чтобы был запущен механизм канцерогенеза.

Гистон — белковый стержень, вокруг которого обвивается ДНК в хромосоме.

Главный ген — один ген, определяющий возникновение признака, при разной генотипической и внешней среде, в условиях которых он проявляется (иногда противопоставляется полигенному или мультифакториальному определению признака).

Главный комплекс гистосовместимости, класс I — гликопротеин, который обнаруживается на поверхности всех клеток, презентирующих антиген для его распознавания цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Главный комплекс гистосовместимости, класс II — гликопротеин, который обнаруживается на поверхности антигенпрезентирующих клеток, которые презентируют антиген для его распознавания Т-хелперами.

Глушитель — последовательность ДНК, которая, связываясь со специфическим транскрипционным фактором, уменьшает или подавляет транскрипционную активность определенного гена(ов). По действию противоположен энхансеру.

Голандрический тип наследования — наследование хромосомы *Y*. Ее передача происходит исключительно от отца к сыну.

Гомологи — гомологичные хромосомы.

Гомозигота — индивидуум, у которого в одном локусе содержатся одинаковые аллели.

Гомоплазмия — существование одинаковых последовательностей ДНК в одном локусе единичной клетки. Термин «гомоплазмия» обычно используют для описания состояния локусов митохондриальной ДНК.

Горячая точка рекомбинации — область хромосомы, где частота рекомбинаций повышена.

Группы крови — молекулы, расположенные на поверхности эритроцитов, некоторые из которых (AB0, Rh) имеют прямое отношение к совместимости при переливании крови.

Гуанин — одно из четырех оснований ДНК (сокращение Г).

Гуморальная иммунная система — В-клеточный компонент адаптивной иммунной системы, продуцирующий антитела.

Двунитевые разрывы ДНК — тип разрывов ДНК, при котором в определенном месте происходит разрыв обеих нитей ДНК.

Двухударная модель канцерогенеза — модель, согласно которой оба аллеля определенного гена (протоонкогена или гена-супрессора) должны быть изменены для того, чтобы начался рост опухоли.

Делеционное картирование — неоднократное совпадение возникновения фенотипа наследственного заболевания с делецией определенного района хромосомы позволяет предположить локализацию гена заболевания в пределах делеции.

Делеция — утрата хромосомного материала. Может быть терминальной или интерстициальной.

Делеция интерстициальная — делеция, при которой утрачивается внутренний район хромосомы.

Делеция терминальная — делеция, при которой утрачивается теломера.

Денатурация (плавление) — разъединение нитей двуспиральной ДНК при нагревании.

Денатурирующий градиентный гель-электрофорез — метод выявления мутаций, когда фрагменты ДНК проходят электрофорез в геле, в котором меняется денатурирующий фактор (например, температура).

Дериватная хромосома — хромосома, изменившаяся в результате транслокации [например, дериват 7, или *der(7)*].

Дидезокси-метод — метод секвенирования ДНК, когда дидезоксинуклеотиды, встраиваясь в растущую нить ДНК, терминируют ее дальнейшую репликацию.

Дизиготность — тип близнецовости, при котором каждый близнец возник в результате оплодотворения разных яйцеклеток.

Диплоиды — организмы, имеющие по две копии каждой хромосомы. У человека диплоидное число хромосом равно 46.

Дискордантность — состояние, когда у родственников (обычно сибсов или близнецов) наблюдаются разные варианты признака (например, один болен, а второй здоров). Понятие «дискордантность» противоположно понятию «конкордантность».

Диспергированная повторяющаяся ДНК — класс повторяющихся последовательностей нуклеотидов ДНК, когда единичные повторы разбросаны по всему геному.

Дисперсия — статистическая мера изменчивости количественного признака. Вычисляется как сумма квадратных отклонений индивидуальных значений от среднего значения признака.

ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) — двуспиральная молекула, основу которой составляют сахар (дезоксирибоза) и фосфатные группы. К этой основе крепятся четыре азотистых основания (А, Г, Т, Ц). ДНК является матрицей для синтеза мРНК, которая в свою очередь служит матрицей для синтеза полипептидной цепи.

ДНК-связывающиеся мотивы — области факторов транскрипции, которые позволяют им взаимодействовать со специфическими последовательностями нуклеотидов ДНК.

ДНК-полимераза — фермент, участвующий в репликации и репарации ДНК.

ДНК-репарация — процесс, в результате которого исправляются ошибки в последовательности нуклеотидов и восстанавливается исходная нормальная последовательность.

Дозовая компенсация — с помощью инактивации одной из хромосом *X* у женщин количество продуктов генов, локализованных в хромосомах *X* у женщин, становится приблизительно равным количеству продуктов этих генов у мужчин.

Доминантно негативная мутация — тип мутаций, когда мутантный белковый продукт образует комплекс с нормальным белковым продуктом, синтез которого контролируется нормальным аллелем гена и инактивирует его.

Доминантный (аллель) — аллель, который одинаково проявляется в гетеро- и гомозиготном состоянии.

Донорский сайт — ГТ-последовательность, которая определяет сайт сплайсинга у 5'-конца интрона.

Дочерняя клетка — клетка, возникающая после деления родительской клетки.

Дрейф генов — случайное изменение в частоте генов в популяции ограниченной численности при ее переходе от одного поколения к другому, обусловленное ограниченностью выбора гамет, формирующих новое поколение.

Дупликация — удвоение определенного участка хромосомы или гена.

Дыхательная цепь — пять мультиферментных комплексов митохондрий, субъединицы которых кодируются как ядерными, так и митохондриальными генами. Обеспечивают перенос электронов. Высвобождаемая энергия используется для транспорта протонов к внешней мембране митохондрий, а возникающий электрохимический градиент — для синтеза АТФ с помощью комплекса V дыхательной цепи митохондрий.

Евгеника — научно малообоснованное учение об улучшении человеческого рода. Делилась на негативную евгенику (удаление из популяции больных с предположительно наследственными болезнями, переросло в рассизм) и позитивную евгенику (подбор «благоприятных по своим задаткам» супружеских пар). Евгеника отвергается современным цивилизованным обществом.

Естественная иммунная система — основная часть естественного иммунитета, проявляющегося прежде всего реакцией воспаления на проникновение чужеродного организма.

Естественный отбор — единственный из факторов популяционной динамики, имеющий определенное направление. Проявляется в том, что индивидуум, обладающий благоприятным генотипом, имеет больше шансов дожить до репродукции и оставить большее потомство, чем индивидуум с менее благоприятным генотипом.

Замещение пары оснований — замещение одной пары оснований другой (рассматривается как один из типов мутаций).

Зародышевая линия — клетки, ответственные за образование гамет.

Зигота — диплоидная оплодотворенная яйцеклетка.

Зонд — в молекулярной генетике меченый фрагмент (например, фрагмент ДНК), который используют для идентификации гена, мРНК или продукта гена.

Зрелый транскрипт — мРНК после сплайсинга интронов.

Изохромосомы — хромосомы, возникающие в результате структурной перестройки, при которой разделение гомологов происходит перпендикулярно обычной оси деления, в итоге образуются хромосома с двумя короткими плечами и хромосома с двумя длинными плечами.

Иммунодефицит первичный — заболевание иммунной системы, обычно обусловленное генетическим дефектом компонентов или клеток иммунной системы.

Иммуногенетика — наука о генетических основах иммунитета.

Иммуноглобулин — рецептор, находящийся на поверхности В-клеток. Когда он секретируется зрелыми В-клетками, превратившимися в плазматические клетки, то становится антителом.

Импринтинг геномный — дифференциальная экспрессия генов, зависящая от того, от кого из родителей (матери или отца) эти гены унаследованы.

Инактивация хромосомы X — процесс, в результате которого гены одной из хромосом *X* у плода женского пола становятся транскрипционно неактивными.

Инбридинг — частный случай ассортативности, при котором супруги, чаще чем это должно быть при панмиксии, являются родственниками или, что то же самое, имеют общего предка(ов).

Инверсия — структурная перестройка хромосомы, при которой после возникновения двух разрывов участок хромосомы поворачивается на 180°.

Инверсия парацентрическая — инверсия участка одного из плеч хромосомы, не затрагивающая центромеру.

Инверсия перицентрическая — инверсия участка хромосомы, включающего центромеру.

Инсерция — мутация, при которой происходит вставка нуклеотидов в молекулу ДНК.

Интерфаза — фаза клеточного цикла, во время которой реплицируется ДНК и происходит ее репарация.

Интрон — последовательность ДНК, которая находится между двумя экзонами и вырезается из первичного транскрипта мРНК во время созревания последнего.

Информационная РНК (мРНК) — молекула РНК, которая образуется в результате транскрипции с ДНК.

Инцестные браки — браки между очень близкими родственниками, обычно родственниками первой степени родства (родители — дети, сибсы).

Искусственная бактериальная хромосома (BAC) — рекомбинантная плазмида, встроенная в бактериальную клетку, которая используется как вектор для клонирования отрезков чужеродной ДНК размером от 50 до 200 тыс. п.н.

Искусственная хромосома человека — синтетическая хромосома, содержащая искусственные центромеру и теломеры и вставку фрагмента ДНК человека размером до 10 млн п.н.

Истинный пузырный занос — пример импринтинга целого генома у человека, который возникает при оплодотворении яйцеклетки, лишенной материнских хромосом, двумя сперматозоидами. Несмотря на наличие полноценного диплоидного набора, ранний эмбриогенез таких зигот протекает аномально: ткани собственно эмбриона вообще не формируются, однако бурно разрастается трофобласт.

Канцероген — вещество, которое может индуцировать возникновение рака.

Канцерогенез — процесс развития злокачественной опухоли.

Кариотип — картина хромосомного набора, когда хромосомы расположены в соответствии с их длиной.

Карта контига — физическая карта области хромосомы, сконструированная путем выделения перекрывающихся (смежных) фрагментов ДНК.

Картирование по положению — см. клонирование позиционное.

Картирование с помощью радиационных гибридов — с помощью ионизирующей радиации человеческие хромосомы фрагментируются, фрагменты гибридизуются с хромосомами грызунов (обычно мыши). Физическое расстояние между локусами устанавливается на основании того, как часто два локуса оказываются вместе в составе одного фрагмента человеческих хромосом. Метод имеет модификации.

кДНК — комплементарная ДНК, которая образуется из мРНК с помощью реакции обратной транскрипции. Этот тип ДНК соответствует только экзонам соответствующего гена.

Клеточная иммунная система — Т-клеточный компонент адаптивной иммунной системы.

Клеточный цикл — последовательная смена деления клетки и интерфазы.

Клинико-генеалогический анализ — анализ способа наследования заболевания с использованием родословных.

Клиническая генетика — раздел медицинской генетики, касающийся диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии.

Клон — серия идентичных фрагментов ДНК, созданных с помощью методов рекомбинантных ДНК. Клоном также являются иден-

тичные клетки, возникшие в результате размножения одной клетки-предшественницы.

Клонирование — метод(ы) изоляции гена для изучения его структуры.

Клонирование позиционное — изоляция и клонирование гена заболевания после того, как установлена его приблизительная физическая локализация. В последующем может быть определена также природа продукта соответствующего гена.

Клонирование функциональное — метод выделения генов, когда гены, для которых известна функция контролируемого ими белка, рассматриваются как гены-кандидаты, ответственные за определенный признак или заболевание.

Кодоминантные аллели — экспрессия обоих аллелей гена, когда они находятся в гетерозиготном состоянии в составе одного генотипа (например, экспрессия аллелей А и В группы крови АВ0 у гетерозигот А/В).

Кодон — группа из трех оснований мРНК, кодирующая определенную аминокислоту при трансляции.

Количественный признак — признак, который может быть измерен в какой-либо непрерывной шкале.

Колхицин (колцемид) — вещество, которое блокирует клеточное деление на стадии метафазы, в результате чего хромосомы становятся доступными для микроскопического наблюдения.

Кольцевая хромосома — структурная аномалия хромосомы, при которой оба ее конца теряются, а новые концы замыкаются в кольцо.

Комплемента система — компонент иммунной системы, который кодируется генами III класса области главного комплекса гистосовместимости. Разрушает чужеродные организмы. Система комплемента взаимодействует с антителами и фагоцитами.

Компаундная гетерозигота — генотип индивидуума, когда локус заболевания оказывается гетерозиготным по двум разным мутациям. Обычно индивид, который является компаундной гетерозиготой по гену какого-либо рецессивного заболевания, болен.

Конкордантность — состояние, когда у родственников (обычно сибсов или близнецов) наблюдается один и тот же вариант признака или заболевание. Понятие «конкордантность» противоположно понятию «дискордантность».

Консенсусная последовательность — последовательность оснований ДНК, которая обычно наблюдается в определенных районах генома. К консенсусным последовательностям относят, например, последовательности нуклеотидов рядом с акцепторным и донорским сайтами сплайсинга.

Консервативная последовательность — наличие высокого сходства в последовательности нуклеотидов ДНК у разных видов. Консервативная последовательность характерна для многих функциональных генов.

Контигов карта — физическая карта определенной области хромосомы, построенная из перекрывающихся смежных сегментов ДНК.

Кордоцентез — чрезкожное получение образца пуповинной крови плода, применяемое в пренатальной диагностике наследственных болезней.

Космида — гибрид фага с плазмидой, способный включить вставку чужеродной ДНК, бóльшую по размерам, чем это позволяет либо фаг, либо плазмида.

Коэффициент инбридинга (F) — вероятность, с которой у потомка от родственного брака в данном локусе будут находиться два идентичных по происхождению гена, полученные от общего предка.

Коэффициент родства — статистическая мера доли одинаковых генов у двух индивидуумов, имеющих общего предка. Коэффициент родства в 2 раза меньше коэффициента инбридинга.

Криптический сайт сплайсинга — сайт, в котором может наблюдаться интрон-экзонный сплайсинг, когда изменен обычный сайт сплайсинга.

Кроссинговер — обмен генетическим материалом между гомологичными участками гомологичных хромосом в мейозе.

Лайон гипотеза — подтвержденное предположение о том, что в каждой соматической клетке нормального эмбриона женского пола происходит случайная инактивация одной из хромосом *X* (лайонизация).

Лептотена — одна из первых стадий мейоза I, когда хромосомы начинают конденсироваться и становятся видимыми.

Липосомы — липидные пузырьки, которые могут использоваться как векторы в генотерапии соматических клеток.

Логарифма шансов значение (LOD score) — натуральный логарифм отношения шансов сцепления двух локусов при определенной частоте рекомбинации к шансам отсутствия сцепления.

Ложно-отрицательные — результаты применения какого-либо теста, когда индивидуумы, в действительности являющиеся больными, расцениваются на основе теста как здоровые.

Ложно-положительные — результаты применения какого-либо теста, когда индивидуумы, в действительности являющиеся здоровыми, расцениваются на основе теста как больные.

Локус — хромосомная локализация специфического гена или специфической последовательности ДНК.

Максимально правдоподобная оценка — статистическая процедура, при которой вычисляют правдоподобия для разных значений параметра. Их сравнивают между собой для выявления максимального правдоподобия. Используют в сегрегационном анализе для получения, например, максимально правдоподобной оценки сегрегационной частоты или при анализе сцепления для выявления максимально правдоподобной оценки частоты рекомбинации при определенных значениях логарифма шансов.

Манифестирующие гетерозиготы — индивидуумы, гетерозиготные по рецессивному признаку, у которых обнаруживается проявление этого признака. Термин чаще всего используют в отношении женщин, гетерозиготных по рецессивным генам *X*-сцепленных заболеваний и у которых есть проявления этого заболевания. В ряде случаев это может быть связано с особенностями лайонизации.

Маркеры генетические — различные типы полиморфизмов белков и ДНК, которые используют в популяционных исследованиях, исследованиях ассоциаций, при картировании генов.

Материнское наследование — обычно относится к наследованию признаков и заболеваний, обусловленных изменениями митохондриальной ДНК. Следует отличать от наследования по материнской линии *X*-сцепленных заболеваний.

Матрица — нить ДНК, которая служит матрицей для репликации новой нити.

Медико-генетическая консультация — коммуникативный процесс, в ходе которого врач-генетик сообщает пациенту и его семье сведения о риске возникновения наследственной патологии, его клинике, способах профилактики и лечения.

Медицинская генетика — система знаний о роли наследственных факторов в патологии человека.

Мейоз — клеточные деления, приводящие к возникновению гаплоидных гамет из диплоидных клеток зародышевой линии. Различают мейоз I, во время которого число хромосом в клетке уменьшается вдвое, и мейоз II, аналогичный митозу.

Менделевское наследование — наследование признака, определяемое одним геном (син.: моногенное наследование).

Метафаза — стадия митоза и мейоза, когда хромосомы располагаются вдоль экваториальной или метафазной пластинки. В митозе хромосомы на этой стадии максимально конденсированы и лучше всего видны при микроскопировании.

Метацентрическая хромосома — хромосома, у которой центромера расположена приблизительно посредине, а плечи хромосом имеют примерно равную длину.

Метилирование — присоединение метильной группы. В молекулярной генетике о метилировании обычно говорят, имея в виду добавление метильной группы к цитозину, что приводит к образованию метилцитозина. Метилирование обычно сопровождается уменьшением транскрипционной активности гена.

Метод пораженных пар сибсов — метод анализа сцепления, при котором пары пораженных сибсов обследуют для выявления степени их сходства по аллелям различных маркерных локусов. Если одни и те же аллели встречаются у обоих сибсов значительно чаще, чем в 50 % случаев, можно предполагать наличие сцепления между маркером и геном заболевания.

Миграции (в популяционно-генетическом смысле) — обмен гаметами и, значит, генами между популяциями.

Микроделеция — делеция хромосомного материала, не различимая микроскопически и обычно выявляемая молекулярно-генетическими методами.

Микросателлит — тип сателлитной ДНК, состоящей из небольших повторяющихся последовательностей (2—5 п.н.), расположенных тандемно.

Минисателлит — тип сателлитной ДНК, состоящий из тандемно повторяющихся единиц, каждая длиной от 20 до 70 п.н.

Миссенс-мутация — тип мутации, который приводит к замене одной аминокислоты в кодируемой полипептидной цепи.

Митоз — клеточное деление, в результате которого из одной родительской клетки образуются две идентичные по набору хромосом дочерние клетки.

Мутаген — физический, химический или биологический фактор, способный индуцировать мутации.

Мутация сдвига рамки считывания — изменение последовательности нуклеотидов в гене (делеция или дупликация) не кратное 3 п.н., в результате чего нарушается порядок считывания генетического кода.

Мутации с приобретением функции — класс мутаций, при котором либо увеличивается количество синтезируемого белка, либо синтезируется белок с новыми функциональными возможностями.

Митохондриальные болезни — в широком смысле болезни, обусловленные наследственными нарушениями метаболизмов, протекающих в митохондриях, в узком — болезни, обусловленные мутациями в митохондриальной ДНК.

Митохондрии — цитоплазматические органелы клетки, в которых осуществляется ряд метаболических процессов, прежде всего дыхание клетки и запасание энергией. В митохондриях имеется собственная уникальная ДНК.

Многоточковое картирование — генетическое картирование, при котором одновременно вычисляют частоты рекомбинаций между тремя и более генами.

Мобильные элементы — последовательности ДНК, способные перемещаться по геному.

Мозаицизм — существование двух или более генетически различных линий клеток у одного индивидуума.

Мозаицизм зародышевой линии клеток — тип мозаицизма, когда в клетках зародышевой линии присутствует аллель какого-либо гена, отсутствующий в соматических клетках.

Молекулярная генетика — раздел генетики, изучающий структуру и функцию генов на молекулярном уровне.

Молчащая замена — изменение последовательности нуклеотидов ДНК, которое не приводит к замене кодируемой аминокислоты вследствие вырожденности генетического кода.

Моногенное наследование — см. менделевское наследование.

Моносомия — состояние анэуплоидии, при котором определенная хромосома присутствует в клетках в виде единственной копии. В результате число хромосом в кариотипе уменьшено и составляет 45.

Мультигенные семейства — группы генов, имеющие общее происхождение и сходство в структуре, либо группы функционально связанных между собой генов.

Мультифакториальное наследование — тип наследования, при котором признак или заболевание обусловливается взаимодействием множества независимых генетических и внешнесредовых факторов.

Мультифакториальное заболевание — заболевание, обусловленное взаимодействием большого числа генетических и внешнесредовых факторов с аддитивным эффектом.

Мутагены — физические, химические или иные факторы, вызывающие мутации.

Мутация — изменение последовательности нуклеотидов ДНК.

Мутация индуцированная — мутация, вызванная экзогенными факторами (радиация, химические мутагены и т.д.).

Мутация сайта сплайсинга — мутация в донорском или акцепторном сайтах, а также в консенсусных последовательностях, расположенных рядом с этими сайтами. Нарушает сплайсинг, так что либо делетируется часть экзона, либо вставляется часть интрона в зрелую мРНК.

Мутация спонтанная — мутация, возникновение которой не связано с действием экзогенных факторов.

Наследуемость — доля изменчивости какого-либо признака, которая может быть объяснена изменчивостью генетических факторов, влияющих на этот признак.

Нарушение спаривания (mismatch, mispairing) — присутствие в одной из нитей двухцепочечной ДНК азотистого основания, не комплементарного азотистому основанию второй цепи.

Неинформативный брак — брак, при котором не может быть установлена фаза сцепления для изучаемых генов.

Независимое наследование — один из основных принципов менделевской генетики, согласно которому локусы, расположенные в разных хромосомах, наследуются независимо друг от друга.

Непрямая ДНК-диагностика — один из методов ДНК-диагностики наследственного заболевания, основанный на анализе наследования сцепленных с геном заболевания генетических маркеров в семье.

Неравновесие по сцеплению — в узком смысле неслучайная ассоциация в популяции определенных аллелей в сцепленных между собой локусах, в широком — неслучайная ассоциация в популяции аллелей двух или более локусов (в том числе и тех, между которыми нет сцепления).

Неравный кроссинговер — кроссинговер между неправильно спаренными последовательностями ДНК. Продуктами неравного кроссинговера являются дупликации и делеции генетического материала.

Нерасхождение хромосом — нарушение расхождения гомологичных хромосом в митозе или мейозе I либо сестринских хроматид в мейозе II, приводящее к возникновению анэуплоидных дочерних клеток.

Нить веретена — одна из нитей микротрубочек, образующих веретено деления.

Новая мутация — возникновение мутации в одной из зародышевых клеток кого-либо из родителей с ее последующим проявлением у одного из детей (обычно речь идет о вновь возникшей доминантной мутации).

Нозерн блоттинг — метод анализа экспрессии гена, при котором мРНК в блотте гибридизуется с меченым зондом.

Нокаутные особи — животные, у которых с помощью генно-инженерных манипуляций выведен из строя определенный ген.

Нонсенс-мутация — тип мутаций, при котором исчезает стоп-кодон или возникает новый стоп-кодон и в результате либо возникает удлинение полипептидной цепи, либо происходит преждевременная терминация трансляции.

Носитель — индивидуум, несущий одну копию мутантного гена, что не сопровождается развитием заболевания. Термин обычно используют для обозначения гетерозигот по генам рецессивных заболеваний или женщин-гетерозигот по генам *X*-сцепленных рецессивных заболеваний.

Нулисомия — нарушение процесса расхождения хромосом в мейозе, когда в зрелую гамету не попадает ни одна из гомологичных хромосом.

Нуклеосома — структурная единица хроматина, в которой 140—150 п.н. ДНК закручены вокруг стержня, состоящего из 8 молекул гистона.

Нуклеотид — основная структурная единица молекул ДНК и РНК, состоящая из остатка сахара, фосфатной группы и азотистого основания.

Нулевой аллель — мутация, при которой синтез белка, контролируемый соответствующим аллелем, не происходит.

Облигатный носитель — индивидуум, несущий мутантный ген, как это обычно следует из анализа родословной, но не обязательно имеющий проявление этого гена в виде заболевания.

Обратная транскриптаза — фермент, транскрибирующий РНК в ДНК.

Обратный бэндинг — метод окраски хромосом, при котором хромосомы до окраски нагревают в фосфатном буфере, так что паттерн темных и светлых сегментов на хромосоме оказывается противоположным тому, что наблюдается при G-окраске.

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) — полиморфизм, обусловленный изменчивостью только по одному нуклеотиду в определенном отрезке ДНК.

Однородительская дисомия — состояние, при котором индивидуум наследует обе копии хромосомы от одного из родителей и 0 копий той же хромосомы от второго родителя.

Ограниченные полом признаки— признаки, проявляющиеся у индивидуумов только определенного пола.

Однокопийная ДНК — последовательность нуклеотидов ДНК, которая наблюдается в геноме лишь один раз.

Олигонуклеотиды — последовательность ДНК, включающая относительно небольшое число нуклеотидов.

Онкоген — ген, который может трансформировать клетку в злокачественную, обладающую высокой пролиферативной активностью.

Ортолог — член семейства генов, гомологичных для разных видов живых организмов.

Основание — одна из четырех азотистых молекул (аденин, гуанин, тимин или цитозин), которые являются составными элементами молекулы ДНК. Комбинации из трех оснований определяют последовательность аминокислот.

Открытая рамка — последовательность нуклеотидов ДНК, образованная кодонами для соответствующей им последовательности аминокислот.

Палиндром — последовательность ДНК, которая одинаково читается с 5'- и 3'-концов.

Панмиксия — система случайных скрещиваний в популяции.

Пары оснований — единица комплементарных оснований ДНК в молекуле двунитевой ДНК (А-Т, Г-Ц).

Паралог — член гомологичных для данного вида семейства генов.

Пахитена — одна из стадий мейоза I. В пахитене хромосомы становятся короче вследствие большей спирализации. Каждая хромосома разделяется на хроматиды. Теперь бивалент представлен четырьмя хроматидами, расположенными бок о бок друг с другом. Несестринские хроматиды бивалента соединяются между собой в некоторых точках, образуя так называемые хиазмы. Хиазмы — цитологическое проявление обменов генетическим материалом между гомологичными хромосомами.

Пахитенный квадривалент — сложная фигура, образуемая в пахитене двумя хромосомами, содержащими сбалансированную транслокацию.

Пенетрантность — доля индивидуумов в популяции — носителей определенного генотипа, проявляющегося, например, заболеванием, от всех носителей этого генотипа в популяции. В том случае, когда не у всех носителей определенного генотипа развивается заболевание, говорят о неполной пенетрантности генотипа (гена). Пенетрантность обычно измеряют в процентах.

Первичный транскрипт — молекула мРНК по завершению процесса транскрипции и до начала созревания.

Пиримидины — два азотистых основания (цитозин и тимин в ДНК и цитозин и урацил в РНК), структура которых представлена одним углеродно-азотным кольцом.

Плазмида — кольцевая двунитевая молекула ДНК, обнаруживаемая у бактерий, способная к самостоятельной репликации. Плазмиды часто используют как векторы для клонирования фрагментов ДНК, для чего применяют методы рекомбинантных ДНК.

Плейотропия — множественные фенотипические проявления мутантных генов.

Повторный риск — вероятность рождения больного ребенка в семье, в которой уже есть один или больше больных детей.

Повторяющаяся ДНК — последовательность нуклеотидов ДНК, которая обнаруживается в геноме в виде множества копий. Эти копии могут быть рассеяны по геному или собраны в виде тандемных повторов.

Позиционное клонирование — изоляция и клонирование гена заболевания после предварительного определения его генетического и физического положения на хромосоме.

Поли-А-хвост — добавление некоторого количества нуклеотидов аденина к 3'-концу первичного транскрипта мРНК.

Полигенное наследование — наследование, определяемое большим числом генов с аддитивным эффектом.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод амплификации большого числа копий специфической последовательности ДНК, фланкированной двумя олигонуклеотидными праймерами. ДНК последовательно нагревается и охлаждается в присутствии ДНК-полимеразы и свободных нуклеотидов, так что специфический фрагмент ДНК денатурируется, гибридизуется с праймерами и копируется с помощью ДНК-полимеразы.

Полиморфизм — существование в популяции двух и более аллелей одного гена с частотой редкого аллеля 1 % и выше.

Полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) — изменчивость нуклеотидной последовательности ДНК, которую обнаруживают с помощью переваривания ДНК ферментами рестрикции по образованию фрагментов разной длины, выявляемых с помощью электрофореза, переноса на плотную среду и гибридизации с меченой пробой.

Полиморфизм микросателлитного повтора — обнаружение в популяции варьирующего числа повторов в микросателлитном локусе.

Полиморфизм по сайту рестрикции — изменчивость в определенной последовательности нуклеотидов ДНК, проявляющаяся наличием или отсутствием сайта рестрикции.

Полипептид — последовательность аминокислотных остатков, связанных друг с другом пептидной связью.

Полиплоидия — хромосомная аномалия, при которой гаплоидное число хромосом в клетке увеличено в 3 раза и более (у человека триплоидия — 69 хромосом, тетраплоидия — 92 хромосомы).

Половой хроматин — см. тельца Барра.

Половые хромосомы — у человека хромосомы *X* и *Y*.

Полозависимые признаки — признаки, проявление которых зависит от того, у индивидуума какого пола они проявляются.

Полярное тельце — клетка, возникающая в ходе оогенеза, содержащая ядро и небольшое количество цитоплазмы.

Популяционная генетика — раздел генетики, изучающий генетическую изменчивость и поведение генов в популяции.

Популяционный риск — частота индивидуумов в популяции, пораженных определенным заболеванием или являющихся носителем определенного мутантного гена.

Популяционный скрининг — в медицинской генетике тестирование популяции для выявления наследственного заболевания(ий) или носителей гена наследственного заболевания.

Популяция — группа организмов, достаточно долго проживающая на определенной территории, внутри которой в большей или меньшей степени осуществляется панмиксия и изолированная в большей или меньшей степени от других таких же групп или популяций.

Последовательность терминации — последовательность нуклеотидов ДНК, обозначающая прекращение транскрипции.

Потеря гетерозиготности — характеристика локуса или локусов, у которых в результате делений либо иных событий происходят утрата гетерозиготности и возникновение гемизиготности или гомозиготности.

Поток генов — термин из популяционной генетики, означающий обмен гаметами и, следовательно, генами между популяциями.

Правдоподобие — статистика, измеряющая вероятность события(ий).

Предрасположенность (наследственная) — наличие в генотипе индивидуумов генов, предрасполагающих к возникновению определенного заболевания.

Пробанд — первое лицо в родословной, у которого выявлено изучаемое заболевание.

Прогулка по хромосоме — использование перекрывающихся клонов для продвижения по определенному участку хромосомы с целью обнаружения гена, представляющего интерес (например, гена заболевания).

Промотор — последовательность ДНК, которая локализуется у 5'-конца гена и с которой связывается РНК-полимераза для начала транскрипции.

Протеинкиназа — фермент, фосфорилирующий остатки серина, треонина или тирозина в молекулах белков.

Протоонкоген — ген, кодируемый белок которого участвует в контроле клеточного цикла. Мутация в протоонкогене превращает его в онкоген, который становится причиной канцерогенеза.

Профаза — первая стадия митоза или мейоза.

Псевдоаутосомная область — дистальный конец короткого плеча хромосомы *Y*, который конъюгирует с дистальным концом короткого плеча хромосомы *X* в мейозе у мужчин. В конъюгировавшем участке происходит кроссинговер.

Пурины — два азотистых основания ДНК и РНК, структура которых представлена двумя углеродно-азотными кольцами.

Посттрансляционная модификация — различные изменения полипептида, которые происходят после завершения трансляции мРНК (гидроксилирование, гликозилирование и т.д.).

Праймер — олигонуклеотидные последовательности, фланкирующие с обеих сторон фрагмент ДНК, который надо амплифицировать с помощью ПЦР.

Пренатальная диагностика — диагностика заболевания у эмбриона или плода.

Приспособленность — термин из популяционной генетики, означающий способность индивидуума дожить до репродукции и оставить потомство.

Прицельное разрушение — вывод из строя специфического гена так, что он теряет способность к экспрессии.

Прямая ДНК-диагностика — метод ДНК-диагностики, предполагающий прямое выявление мутации.

Псевдоген — ген, сходный по своей структуре с активным геном, но содержащий мутации, которые препятствуют его экспрессии.

5'-кэп — химически модифицированный гуанин, который добавляется к 5'-концу растущей молекулы мРНК.

Равновесие по сцеплению — отсутствие ассоциации в популяции между аллелями сцепленных между собой локусов.

Расширение зоны повторов — один из видов мутаций, когда расширение зоны (обычно тринуклеотидных повторов) в гене является причиной развития заболевания (например, хорея Гентингтона, миотоническая дистрофия).

Редукционное деление — мейоз I, при котором число хромосом в клетке уменьшается до гаплоидного.

Рекомбиназа — фермент, участвующий в осуществлении соматической рекомбинации генов В- и Т-лимфоцитов.

Рекомбинантная ДНК — молекула ДНК, состоящая из компонентов, которые происходят из двух и более разных по последовательности нуклеотидов молекул ДНК.

Ренатурация ДНК — процесс воссоединения комплементарных нитей ДНК после их отжига.

Репликативная сегрегация — изменение в долях аллелей митохондриальной ДНК в процессе размножения клетки и самой митохондриальной ДНК.

Репликация ДНК — процесс, в ходе которого происходит удвоение каждой из цепей двунитевой ДНК.

Рестриктаза (эндонуклеаза) — бактериальный фермент, расщепляющий ДНК по определенной последовательности нуклеотидов (сайт рестрикции).

Рестрикционный перевар — процесс разрезания ДНК ферментами рестрикции, в результате которого образуются рестрикционные фрагменты.

Ретровирус — один из видов РНК-содержащих вирусов, у которого после инфекции клетки хозяина РНК с помощью обратной транскриптазы превращается в ДНК, встраивающуюся в геном хозяина. Используют как вектор для генотерапии.

Рецептор — структура, находящаяся на поверхности клетки, с которой связываются внеклеточные частицы.

Рецептор фактора роста — белковая структура на поверхности клеток, с которой связывается фактор роста.

Рецессивный аллель — аллель, который проявляется фенотипически, только если находится в гомозиготном состоянии. Его эффекты маскируются, если он сочетается с доминантным аллелем, т.е. находится в гетерозиготном состоянии.

Решетка Пеннета — таблица генотипов, которые могут возникнуть в результате объединения гамет родителей с известными генотипами.

Рибонуклеиновая кислота (РНК) — однонитевая молекула, состоящая из рибозы (сахар), фосфатных остатков и азотистых оснований (аденин, цитозин, гуанин, урацил).

Рибосомальная РНК (рРНК) — вместе с белками образует рибосомы.

РНК-полимераза — фермент, который связывается с промотором гена и обеспечивает синтез мРНК на матрице ДНК.

Родословная — диаграмма, которая описывает характер родственных связей в семье, пол каждого члена, статус заболевания и иные характеристики, «привязанные» к отдельным членам семьи.

Сайленсер (глушитель) — последовательность ДНК, которая связывается со специфическими факторами транскрипции для репрессирования или уменьшения активности определенного гена.

Сайт рестрикции — последовательность нуклеотидов ДНК, которая распознается и разрезается рестрикционной эндонуклеазой.

Сантиморган (сМ) — единица измерения частоты рекомбинации между двумя или более локусами. Соответствует частоте рекомбинации 1 %.

Сателлитная ДНК — особый тип ДНК, отличающийся по последовательности оснований, обычно содержит высокоповторяющуюся ДНК.

Саузерн-блотт — метод переноса фрагментов ДНК после электрофореза на твердую среду, такую как нитроцеллюлоза или нейлон, с последующей гибридизацией с меченым ДНК-зондом.

Сбалансированная транслокация — тип транслокации, при котором не наблюдается избыток или недостаток генетического материала по сравнению с нормальным геномом.

Сегмент — светлые или темные полосы, различаемые на хромосомах при определенных типах окраски.

Сегрегационный анализ — анализ расщепления признаков в потомстве от ненотипически различных браков.

Сестринские хроматиды — две идентичные нити удвоенной хромосомы, объединенные одной центромерой.

Сигнальная трансдукция — процесс, с помощью которого биохимические сигналы передаются с клеточной поверхности в ядро клетки.

Сиквенс ДНК — последовательность нуклеотидов ДНК вдоль хромосомы.

Синапсис — спаривание гомологичных хромосом во время профазы мейоза I.

Синдром истощения митохондриальной ДНК и синдром множественных делеций мтДНК — синдромы, обусловленные нарушением взаимодействия между ядерным и митохондриальным геномами.

Оба состояния наследуются как аутосомно-доминантные признаки, поэтому причиной скорее всего являются мутации ядерных генов.

Синдром наследственный — устойчивое сочетание множественных аномалий или дефектов, в основе которых лежит единственный этиологический фактор — мутация хромосомная или генная.

Синдром хромосомной нестабильности — заболевания, характеризующиеся наличием большого числа хромосомных разрывов или обменов участками хромосом либо хроматид.

Синдромологический подход в диагностике наследственной патологии — особенно часто используется в диагностике наследственных синдромов множественных врожденных пороков развития и базируется на выделении комплекса симптомов или пороков либо иных признаков, наиболее патогномоничных для определенного синдрома.

Синоптенемальный комплекс — спаривание гомологичных хромосом в зиготене и формирование характерной двойной структуры. Две конъюгированные гомологичные хромосомы называют бивалентом.

Синтения — расположение двух или более локусов на одной из гомологичных хромосом.

Скрещивание — скрещивание организмов в генетических исследованиях.

Скрининг генетический — популяционное выявление специфическими методами определенных генотипов.

Скрининг на гетерозиготное носительство — один из видов генетического скрининга. Его применяют в популяциях с высокой частотой определенного наследственного заболевания, для которого возможно выявление гетерозиготных носителей мутантного гена либо с помощью биохимических, либо, что значительно чаще, методов ДНК-диагностики.

Случайное скрещивание — см. Панмиксия.

Смежных генов синдром — заболевание, обусловленное делецией или дупликацией нескольких смежных генов.

Совместная вероятность — вероятность того, что происходят оба события одновременно.

Совместное расхождение-1 — тип мейотической сегрегации хромосом при наличии транслокации, при котором образуются несбалансированные по хромосомному набору гаметы.

Соленоид — структура свернутой ДНК, состоящая из шести нуклеосом.

Соматическая рекомбинация — обмен генетическим материалом между гомологичными хромосомами во время митоза. Наблюдается значительно реже мейотической рекомбинации. Соматической рекомбинацией называют также процесс вырезания и соединения сегментов генов иммуноглобулинов и генов рецепторов В- и Т-лимфоцитов.

Соматические клетки — все клетки организма, за исключением клеток зародышевой линии. Соматические клетки диплоидны.

Спаривание комплементарных оснований — фундаментальный принцип построения молекулы наследственности — ДНК, аденин спаривается только с тимином, а гуанин — с цитозином.

Спектральный кариотип — препарат хромосом (кариотип), обработанных разными флюоресцентными красителями. При особом способе микроскопирования, дополненном компьютерным анализом изображения, каждая хромосома окрашивается по-своему.

Сперматида — одна из четырех гаплоидных клеток, которая образуется из первичного сперматоцита во время сперматогенеза.

Сперматогенез — процесс образования мужских гамет.

Сплайсесомы — структуры, которые осуществляют реакции сплайсинга для получения зрелой мРНК. Эти структуры представлены двумя типами молекул — малыми ядерными РНК и малыми ядерными рибонуклеопротеинами (мяРНП), которые образуются из малых ядерных РНК и белков. Известно пять типов мяРНП, которые необходимы для нормального осуществления реакций сплайсинга.

Специфичность теста — доля непораженных индивидуумов, правильно отнесенных в эту группу с помощью теста.

Спорадический случай — появление в семье заболевания, фенотипически сходного с известным доминантным заболеванием. В семье до этого не было случаев этого заболевания. Может быть следствием возникновения новой мутации или фенокопией.

Способ регистрации — в зависимости от типа регистрации семьи с пораженными (пробандом) различают полную и неполную регистрацию, а среди последней — исчерпывающую, множественную и поодиночную. Способ регистрации важен для выбора последующего сегрегационного анализа.

Сравнительная геномная гибридизация — цитогенетический метод, при котором ДНК из тестируемого образца (например, опухоли) и нормального контроля дифференциально метят, смешивают и гибридизуют с нормальными метафазными хромосомами.

Среднепопуляционный коэффициент инбридинга — сумма значений инбридинга всех супружеских пар в популяции, деленное на число супружеских пар.

Стоп-кодон — триплет оснований мРНК, который определяет точку окончания трансляции мРНК.

Структурные гены — гены, кодирующие белки.

Субметацентрическая хромосома — хромосома, у которой центромера к одному концу одного из плеч расположена ближе, чем к концу другого плеча.

Сцепление — состояние, в котором находятся два локуса на одной хромосоме, и частота рекомбинаций между ними оказывается меньше 50 %.

Тандемные повторы — последовательности ДНК в виде множественных копий, следующих последовательно одна за другой.

Теломера — конец хромосомы.

Теломераза — аминотрансфераза, которая замещает последовательности нуклеотидов ДНК в теломерах хромосом во время клеточного деления.

Телофаза — последняя из стадий митоза и мейоза, когда дочерние хромосомы располагаются у противоположных полюсов клетки и начинается образование ядерной оболочки.

Тельце Барра — инактивированная хромосома *X*, видимая как интенсивно окрашенная масса хроматина, в соматических клетках женщин. Обозначается так же как половой хроматин.

Тератоген — субстанция, которая может вызывать пороки развития.

Тетрада — набор из четырех гомологичных хроматид (две сестринские хроматиды для каждой из гомологичных хромосом), который можно наблюдать в профазе I и метафазе I мейоза.

Тимин — одно из четырех азотистых оснований ДНК.

Т-лимфоциты (или Т-клетки) — клетки адаптивной иммунной системы, рецепторы которых связываются с молекулами главного комплекса гистосовместимости и чужеродным антигеном. Существует два основных класса Т-лимфоцитов — цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы.

Точка разрыва — место на хромосоме(ах), где происходит разрыв с последующим образованием инверсии, транслокации и т.д.

Трансгенный — термин относится к организму, которому был введен чужеродный ген.

Транскрипционные факторы общие — класс транскрипционных факторов, которые требуются для транскрипции всех структурных генов.

Транскрипционные факторы специфические — класс транскрипционных факторов, которые активируют только специфические гены в определенное время.

Транскрипционный фактор — белок, связывающийся с ДНК и влияющий на ее транскрипцию.

Транскрипция — процесс синтеза молекулы мРНК на матрице ДНК.

Транслокация — обмен генетическим материалом между негомологичными хромосомами.

Транслокация реципрокная — транслокация, возникающая в результате появления разрывов в двух негомологичных хромосомах и обмена генетическим материалом между этими хромосомами.

Транслокация робертсоновская — транслокация, при которой длинные плечи двух акроцентрических хромосом объединяются в центромере, короткие плечи обеих хромосом при этом теряются.

Трансляция — процесс, во время которого собирается последовательность аминокислот на рибосоме в строгом соответствии с последовательностью кодонов мРНК.

Транспозон — мобильный элемент.

Транспортная РНК (тРНК) — один из видов РНК, который обеспечивает перенос аминокислот к синтезирующейся на рибосоме полипептидной цепи. Антикодон тРНК предназначен для связывания с комплементарным кодоном мРНК, к 3'-концу тРНК прикреплена аминокислота.

Трансфекция — перенос молекулы ДНК в клетку.

Триплетный код — одно из свойств генетического кода, означающее, что каждая аминокислота кодируется тремя азотистыми основаниями.

Триплоидия — наличие в клетках организма утроенного гаплоидного набора хромосом.

Трисомия — один из типов анэуплоидии, когда у индивидуума обнаруживается лишняя копия какой-либо хромосомы, общее число хромосом в клетках составляет 47.

Универсальность генетического кода — обозначает, что за очень редкими исключениями структура генетического кода остается постоянной для всех живых видов организмов.

Условная вероятность — вероятность, что событие произойдет, принимая во внимание, что другое событие уже произошло. Условную вероятность используют в теореме Байеса при подсчете величины риска.

Утрата функции — эффект у определенного класса мутаций, проявляющийся в образовании нефункционального белкового продукта.

Фаза сцепления — расположение аллелей сцепленных локусов на хромосоме, которое предполагается при семейном анализе сцепления (определенные аллели сцепленных локусов могут находиться на одной из гомологичных хромосом — фаза притяжения или на разных гомологах — фаза отталкивания).

Фактор роста — молекулы, способные стимулировать клеточную пролиферацию.

Фактор транскрипции — белок, который, связываясь с ДНК, регулирует транскрипцию.

Фармакогенетика — раздел генетики, изучающий генетическую обусловленность ответа организма (включая патологические эффекты) на прием лекарственных препаратов.

Фенокопия — фенотип, сходный с фенотипом, типичным для определенного наследственного заболевания, но обусловленный обычно негенетическими причинами.

Фенотип — наблюдаемые внешние и иные особенности индивидуума, обусловленные взаимодействием генов и средовых факторов.

Фенотипические признаки — отдельные признаки особи, из которых складывается фенотип.

Физическое картирование — определение физических расстояний между генами с использованием цитогенетических и молекулярно-генетических методов.

Флюоресцентная гибридизация in situ (FISH) — молекулярно-цитогенетический метод, при котором меченый ДНК-зонд гибридизуется с препаратом хромосом, а затем выявляется с помощью флюоресцентной микроскопии.

Функциональная геномика — в широком смысле анализ продуктов генов и их взаимодействия.

Харди—Вейнберга принцип — принцип, устанавливающий постоянство частот генов и генотипов в менделевской популяции, на которую не действуют такие возмущающие факторы, как мутационный процесс, естественный отбор и другие факторы популяционной динамики.

Хиазма — локализация перекреста между двумя гомологичными хромосомами во время мейоза.

Хроматида — одна из двух идентичных нитей ДНК, которыми представлена хромосома до вхождения клетки в митоз. Хроматиды являются результатом репликации ДНК во время фазы синтеза клеточного цикла.

Хроматин — материал, из которого построены хромосомы, представляющий собой сложную комбинацию из белков (в первую очередь гистонов) и ДНК.

Хроматиновая петля — единица сворачивания ДНК и гистонов, содержащая группу соленоидов. Размер каждой петли составляет около 100 тыс. п.н.

Хромосома — волокнистая структура (дословно — окрашенное тельце), представленная хроматином. Вдоль хромосомы линейно располагаются гены.

Хромосомная мутация — изменение числа или структуры хромосом.

Хромосомные аномалии — одна из основных групп наследственных болезней, обусловленных изменением числа или структуры хромосом, которые можно наблюдать микроскопически.

Хромосомоспецифическая библиотека — набор клонируемых фрагментов ДНК определенной хромосомы.

Х-сцепленные гены — гены, локализованные в хромосоме *Х*.

ЦГ (CpG)-островки — неметилированные последовательности ЦГ, которые обычно обнаруживаются рядом с 5'-концом многих генов.

Центриоли — структуры клетки, которые способствуют расхождению хромосом в митозе или мейозе.

Центромера — область хромосомы, которая разделяет ее плечи и служит местом прикрепления нитей веретена во время клеточного деления.

Циклинзависимые киназы — ферменты, образующие комплексы со специфическими циклинами для фосфорилирования регуляторных белков на определенных стадиях клеточного цикла.

Циклины — белки, взаимодействующие со специфическими циклинзависимыми киназами для регуляции клеточного цикла.

Цис-регуляторные последовательности — последовательности нуклеотидов, регулирующие активность гена, расположенные либо в непосредственной близости от гена, либо по крайней мере в той же (цис) хромосоме. Противоположно транс-регулирующим последовательностям.

Цитогенетика — раздел генетики, изучающий хромосомы, их поведение и нарушения. В узком смысле это использование хромосомного анализа для изучения поведения генов.

Цитозин — одно из четырех оснований ДНК (сокращение — Ц).

Цитокинез — деление цитоплазмы, наблюдающееся в митозе и мейозе.

Цитокины — факторы роста, заставляющие клетки пролиферировать.

Цитотоксические Т-лимфоциты — тип Т-лимфоцитов, которые способны разрушать клетку, когда на ее поверхности презентирован комплекс молекул I класса главного комплекса гистосовместимости, и чужеродный антиген.

Частичная трисомия — хромосомная мутация, при которой какой-либо участок хромосомы представлен тремя копиями. Частичная трисомия может возникать у потомства носителей реципрокной транслокации или в результате неравного кроссинговера.

Частота гена — термин из популяционной генетики, означающий долю хромосом в выборке хромосом из популяции, которые несут определенный аллель гена.

Частота генотипа — доля индивидуумов в популяции носителей определенного генотипа.

Частота носительства — доля индивидуумов в популяции, унаследовавших одну мутантную копию гена.

Частота рекомбинаций — доля мейозов, в которых происходит рекомбинация между двумя изучаемыми локусами, ко всем изученным мейозам.

Чувствительность теста — доля пораженных индивидуумов, корректно идентифицированных тестом, от всех пораженных.

Экваториальная пластинка — середина клеточного веретена, вдоль которой располагаются хромосомы в метафазе.

Эквационное деление — второе мейотическое деление.

Экзон — часть гена, которая кодирует последовательность аминокислот и сохраняется в мРНК после сплайсинга.

Эксцизионная репарация — один из видов репарации ДНК, при которой вырезаются измененные группы нуклеотидов, такие как пиримидиновые димеры, и происходит их замещение нормальной последовательностью нуклеотидов.

Эмпирический риск — риск, вычисленный в результате прямого определения частоты определенного события (например, частоты заболевания в популяции или семьях).

Эндоцитоз — процесс, с помощью которого молекулы попадают внутрь клетки.

Энхансер — регуляторная последовательность, которая, взаимодействуя со специфическими факторами транскрипции, увеличивает транскрипцию генов.

Эпигенетический контроль — контроль активности гена в индивидуальном развитии, нередко сохраняющийся в ряду клеточных поколений.

Эухроматин — слабо окрашивающийся хроматин, как правило, транскрипционно активный.

Эукариоты — организмы, клетки которых имеют настоящее ядро.

Эуплоидные клетки — клетки, содержащие хромосомы, число которых кратно 23 (у человека).

Эффект основателя — один из видов генетического дрейфа, обусловленный возникновением новой популяции от относительно небольшого числа основателей, из-за чего генетическая изменчивость в новой популяции оказывается суженной.

Эффективный размер популяции — та часть популяции, которая участвует в репродукции и создании нового поколения. Обычно принято, что эффективный размер популяции равен $\frac{1}{3}$ ее цензового размера.

Ядерная семья — родители и их дети.

Alu повторов семейство — большая группа диспергированных повторяющихся последовательностей ДНК определенного типа.

EST (маркированная экспрессирующаяся последовательность) — отсеквенированные несколько сотен пар нуклеотидов кДНК, фланкированные праймерами для ПЦР. EST представляют собой экспрессирующиеся участки генов, так как являются фрагментами кДНК.

FISH — метод флюоресцентной гибридизации отрезков ДНК на хромосомах in situ.

HLA (антиген лейкоцитов человека) — старый термин для обозначения главного локуса гистосовместимости (MHC).

In situ гибридизация — метод картирования генов и фрагментов ДНК, когда меченые зонды, содержащие гены или фрагменты ДНК, гибридизуются с окрашенными метафазными хромосомами, а

их положение на хромосоме после гибридизации выявляется разными способами, зависящими от типа метки.

LINEs (long interspersed elements) — класс рассеянных по геному повторяющихся последовательностей ДНК, в которых каждый повтор может содержать до 7 тыс. п.н.

PAC (искусственная хромосома на основе бактериофага P1) — вектор для клонирования на основе бактериофага P1, входящий в состав плазмиды. Может включать отрезок чужеродной ДНК размером до 100 тыс. п.н.

STSs (сайты, маркированные сиквенсом) — секвенированные последовательности нуклеотидов ДНК протяженностью несколько сотен пар нуклеотидов, фланкированные праймерами для ПЦР. Хромосомная локализация этих последовательностей известна, что делает их удобными маркерами для картирования генома.

SINEs (короткие рассеянные элементы) — вид диспергированной по геному повторяющейся ДНК, в котором повторяющиеся последовательности относительно короткие.

SNP (однонуклеотидный полиморфизм) — полиморфизм, обусловленный изменением одного единственного нуклеотида в определенной последовательности ДНК.

SSCP (однонитевой конформационный полиморфизм) — метод обнаружения изменений в последовательности нуклеотидов ДНК, основанный на сравнении поведения фрагментов однонитевой ДНК при их электрофорезе в неденатурирующем геле.

YAC (искусственная дрожжевая хромосома) — синтетическая дрожжевая хромосома, способная нести большую вставку чужеродной ДНК (до 1 млн п.н.).

Список рекомендуемой литературы

Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. В 3-х томах. — М.: Мир, 1987.

Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». — СПб.: Интермедика, 2000.

Бочков Н.П. Клиническая генетика, 2-е изд. — М.: Гэотар-Мед, 2001.

Волков М.В., Меерсон Е.М., Нечволодова О.Л., Самойлова Л.И., Юкина Г.П. Наследственные системные заболевания скелета. — М.: Медицина, 1982.

Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. — СПб.: Специальная литература, 1997.

Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Н.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Заболевания нервно-мышечной системы. — СПб.: Интермедика, 2000.

Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И. Хромосомы человека. — М.: Медицина, 1982.

Илларионкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002.

Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. 2-е изд. — М.: Практика, 1996.

Льюин Б. Гены. — М.: Мир, 1987.

Мерфи Э.А., Чейз Г.А. Основы медико-генетического консультирования. — М.: Медицина, 1979.

Наследственные болезни в популяциях человека/Под ред. Е.К.Гинтера. — М.: Медицина, 2002.

Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. — Новосибирск: Наука, 1997.

Тимофеев-Ресовский Н.В., Яблоков Н.В., Глотов Н.В. Очерк-учение о популяции. — М.: Наука, 1973.

Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3-х томах. — М.: Мир, 1989.

Emery A.E.H. Methodology in Medical Genetics. Churchill Livingstone, 1976.

Jorde L.B., Carey J.C., Bamshad M.J., White R.L. Medical Genetics, 2-nd Ed. — Mosby, 1999.
Mueller R.F., Young I.D. Emery's Elements of Medical Genetics. 10-th ed. 1998.
Passarge E. Color Atlas of Genetics. Geórge Thieme Verlag, 1995.

* * *

Существует web-сайт, на котором можно найти вопросы по курсу медицинской генетики и ответы на них. Адрес http://medgen. genetics. utah. edu.

Предметный указатель

Анализ сегрегационный 72
Антитела 350
Анэуплоидия по половым хромосомам 178

Библиотеки геномные 147
— кДНК 148
«Болезни импринтинга» 134, 141
Болезни митохондриальные 23
— моногенные 60
— наследственные глазные 103
— обмена веществ 88, 90
— пероксисомные 97
— хромосомные 23
Браки ассортативные 303

Векторы вирусные 405
Вирусы 367
— ДНК-содержащие 367
— РНК-содержащие 367
В-лимфоциты 350

Гаметогенез 173
Ген(ы) 46, 49
— главный 330
— картированные наследственных болезней человека 218
— маркерный 298
— МНС 359
— структура тонкая 46
—— у высших организмов 50
— типы мутаций 51, 57, 59
Генетика биометрическая 16
— медицинская 22, 27
—— принципы этические 410
—— разделы 26
— популяционная 301, 319
Геномика функциональная 299
Гены-кандидаты 333, 336
Гены-супрессоры опухолей 374
Гетерохроматин 166
Гипотеза двухударного механизма канцерогенеза 375
Группа крови резус (Rh) 362
—— системы АВ0 361

Делеции 180
Диагностика болезней наследственных моногенных 121
ДНК 28
— митохондриальная 126
— однокопийные 47
— последовательности 48
— репликация 31, 36
— строение 28
Дрейф генетический 308
Дупликации 181

Евгеника 17

Животные трансгенные 297

Заболевания наследственные кожные 118
—— нервной системы 111, 112
— *X*-сцепленные доминантные 78
—— рецессивные 77

Изохромосомы 187
Иммунитет гуморальный 363
— клеточный 364
Иммуногенетика 349
Иммуноглобулин 350
Иммунодефициты наследственные 356
—— первичные 357
Импринтинг 131
— геномный 132
Инактивация хромосомы *X* 79
Инбридинг 303
Инверсия 185
Инженерия генетическая 142

Инсерции 185
Интроны 42

Канцерогены 366
Кариотип 163
Карта контига 215
Картирование по положению 216
Карты генов 218
— геномов 154
Карциномы 366
кДНК 146
Кластеры генов 352
Клонирование 292
— ДНК, этапы 142
— позиционное 214, 216
Комплекс гистосовместимости главный (МНС) 350
Конверсия генная 54
Консультирование медико-генетическое 380, 412
—— задачи 381
—— организация 382
— ретроспективное 381
Контроль метаболизма лекарственных средств генетический 343
———— моногенный 341
Корреляция 324
Коэффициент инбридинга 304
—— среднепопуляционный 306
Кроссинговер 53, 171

Лимфомы 366

Мейоз 171, 197
Метод анализа ПДРФ 121
— картирования генов физический 211
Методы ДНК-диагностики 121
— переноса генов 404, 405
— пренатальной диагностики 392
Механизмы аутосомной доминантности 74
Миграции 313
Митоз 170, 197
— стадии 170
Митохондрии 126, 140
Модель наследования мультифакториальная 329
Мозаицизм 178
Молекулы МНС 350
—— классы 360
Моносомия 178, 193
Мукополисахаридозы 92
Мутагены 367
Мутация генов 51, 289, 318
—— частота, методы определения 318
— доминантная 58
— полная 82
— сайта сплайсинга 55
— хромосомные структурные 179

Наследование аутосомно-доминантное 66
— аутосомно-рецессивное 70
— митохондриальное 126
— Х-сцепленное 83
Нарушения белков транспортных систем 98
— метаболизма липидов 95
—— меди 98
—— органических кислот 97
—— порфиринов 96
—— пуринов и пиримидинов 95
—— цинка 98
— обмена аминокислот 90
—— углеводов 91
Наследуемость заболевания 327
Нонсенс-мутации 52

Олигонуклеотиды аллельспецифические 122
Онкогены, функциональная классификация 371
Опухоль злокачественная 366
Остеохондродисплазии наследственные 104
—— группы 105
Ответ иммунный адаптивный 349, 350

Пенетрантность гена 68
Полиморфизм однонуклеотидный 207, 336
Полиплоидия 179
Популяции 301
— изолированные 309
Популяция, эффективная часть 308
Последовательности ДНК 48
Потеря импринтинга 138
Правила наследования Менделя 61, 63

Предрасположенность к возникновению заболевания 325
Признаки человека количественные 323
Промотор 40
Протеинкиназы 169
Протоонкогены 369, 372
Псевдогены 47, 54

Равновесие Харди—Вейнберга 301
Рак 365
Реакция цепная полимеразная 149
Рекомбинация соматическая 353
Рестриктаза 206
Решетки Пеннета 62
Рибосомы 44
Риск генетический 383, 408
РНК 34
— информационная 39
—— транскрипция 41
— рибосомальная 42
— транспортная 42
РНК-полимераза 40
Рост клеток неконтролируемый 365

Сайт рестрикции 206
Саркомы 366
Сиквенс генома человека 155, 162
— черновой 160
Синдром(ы) Дауна 189
— Клайнфелтера 193
— «кошачьего крика» 196
— ломкой хромосомы *X* 81
— микроделеционные 180
— Патау 191
— «смежных генов» 180
— Шерешевского—Тернера 194
— Эдвардса 190
Система комплемента 349
Скрининг генетический 390, 408, 412
— на гетерозиготное носительство мутаций 392
Сперматиды 173
Сперматозоиды 174
Сперматоциты 173
Способность репродуктивная 315
Сфинголипидозы 93

Теломераза 378
Тельце Барра 79
Терапия генная 402
Т-лимфоциты 350, 355
Трансдукция сигнальная 166
Транслокации 181
— робертсоновские 183
Трисомия 176, 189

Факторы внешнесредовые 23
— транскрипционные 40
Фармакогенетика 340, 348
Фенотип 60
Ферменты рестрикционные 143
Формы тугоухости наследственные 89, 99
Фототрансдукция 295

Хроматиды 169
Хроматин 166
Хромосома(ы) *X* 76
— *Y* 83
— гомологичные 163
— искусственные 406
— кольцевые 187
— строение 163
— структура молекулярная 166
— человека искусственные 145

Цепь полипептидная, биосинтез 42
Циклины 169

Экспрессивность гена 69
Эпидемиология генетическая 329

Учебник

Евгений Константинович Гинтер

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Зав. редакцией *Т.П. Осокина*
Научный редактор *Е.А. Гоголина*
Художественный редактор *С.Л. Андреев*
Технический редактор *В.Г. Александрова*
Корректор *М.П. Молокова*

ЛР № 010215 от 29.04.97. Сдано в набор 25.03.2003. Подписано к печати 13.05.2003. Формат бумаги 60×90 1/16. Бумага офсетная № 1. Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Усл. печ.л. 28,0. Усл.кр.-отт. 28,0. Уч.-изд.л. 27,00. Тираж 5000 экз. Заказ № 8179

ГП ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина». 101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Отпечатано с оригинал-макета в ППП «Типография "Наука"». 121099, Москва, Шубинский пер., 6.

ISBN 5-225-04327-5