

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра медицинской биологии и генетики

ОБЩАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Часть 1

Менделевские закономерности

Учебное пособие

Подписано в печать 19.07.2024. Усл. печ. л. 4,75.
Формат 60×84 1/16. Тираж 300 (1-й завод – 100) экз. Заказ № 125а/24.
197022, Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6/8.
РИЦ ПСПбГМУ

Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2024

- Е.А. Селиванова [и др.] ; под ред. И.А. Скворцова, Г.Р. Мутовина. – М.: Информационно-рекламно-издательская компания «Тривола», 1998. – 54 с.
34. Терапология человека. Руководство для врачей / И.А. Кириллова, Г.И. Кравцова, Г.В. Кручинский [и др.] ; под ред. Г.И. Лазюка. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 480 с.
 35. Эпигенетика / под ред. С.Д. Эллиса, Т. Дженювейна, Д. Рейнберга; пер. с англ. под ред. А.Л. Юдина. – М.: Техносфера, 2010. – 495 с.
 36. Bianca S. Non congenital heart disease aspects of Down's syndrome / S. Bianca // Images Paediatr Cardiol. – 2002. – Vol. 4(4). – P. 3-11. PMID: 22368619; PMCID: PMC3232533.
 37. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature / M.K. Mekawy [et al.] // Mol Genet Genomic Med. – 2021. – Vol. 9(2). – P.e1546. doi: 10.1002/mgg3.1546. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33217222; PMCID: PMC8077161.
 38. Hutchinson-Gilford progeria syndrome with G608G LMNA mutation / H.K. Kim [et al.] // J Korean Med Sci. – 2011. – Vol. 26 (12). – P. 1642-5. doi: 10.3346/jkms.2011.26.12.1642. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22148005; PMCID: PMC3230028.
 39. Vademecum metabolism // Electronic version of the Vademecum metabolic, 3rd ed. [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://vademetab.org/>
 40. <https://www.csulb.edu/shark-lab/suntanning-sharks>
 41. <https://www.nature.com/articles/383677a0.pdf>
 42. Elsevier//Science and health information company resource [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.elsevier.com> (дата обращения 03.12.2022).
 43. Unique // Rare Chromosome Disorder Support Group [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rarecromo.org/>

Ссылки на рисунки в тексте

<http://medicaplanet.su>
http://vmede.org/sait/?page=19&id=Genetika_klin_mutovin_2010&menu=Genetik
 a_klin_mutovin_2010
<https://images.app.goo.gl/4UGttwta9LERP8mAA>
<https://www.ebio.ru>
<https://studfile.net/preview/5509979/page:18/>
<https://meduniver.com/>
<http://medgen.genetics.utah.edu/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omom/>

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра медицинской биологии и генетики

ОБЩАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Часть 1

Менделевские закономерности

Учебное пособие



**Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2024**

УДК 575 : 61 (075.5)
ББК 52.5я7
О-28

Авторы:

*Корженевская М.А., Карпова Е.В., Того Е.Ф., Розенфельд С.В.,
Зайцев Д.Н., Лаптев С.А., Федорова И.С., Болонина В.П.*

Рецензент:

заведующий кафедрой биологии им. академика Е.Н. Павловского
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
доктор медицинских наук *А.И. Соловьев*

Пособие утверждено на заседании ЦМК морфологических дисциплин
ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.
Протокол № 5 от 04.04.2024 года.

*Авторы выражают благодарность д.ф.-м.н., с.н.с. ФТИ им. А.Ф. Иоффе РАН
Степанову Николаю Николаевичу за помощь в работе.*

Общая и медицинская генетика : учебное пособие : в 3 ч. : Ч. 1. Мен-
делевские закономерности / М.А. Корженевская [и др.]. – СПб.: РИЦ
ПСПбГМУ, 2024. – 76 с.

ISBN общий 978-5-88999-968-3

ISBN (часть 1) 978-5-88999-969-0

Учебное пособие «Общая и медицинская генетика» состоит из 3 частей: «Менделевские закономерности», «Методы генетики человека» и «Наследственные болезни и пороки развития человека». В пособии освещен круг вопросов, связанных с современной генетикой, основными законами наследования признаков у разных организмов, включая человека, и проблемами медицинской генетики. В части 1 изложены менделевские закономерности наследования, представления о взаимодействии генотипа и фенотипа, о сцеплении генов, о генетике пола и изменчивости признаков.

Пособие предназначено для студентов и преподавателей медицинских ВУЗов.

ISBN 978-5-88999-969-0

© РИЦ ПСПбГМУ, 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
I. МАТЕРИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ	5
1.1. Законы Менделя.....	5
II. ГЕНОТИП И ФЕНОТИП	11
2.1. Взаимодействия аллелей одного гена	11
2.1.1. Полное и неполное доминирование. Сверхдоминирование	11
2.1.2. Наследование групп крови системы АВН. Кодоминирование	12
2.1.3. Система резус-фактора	16
2.1.4. Плейотропия	18
2.2. Взаимодействия аллелей разных генов	19
2.2.1. Комплементарность	19
2.2.2. Эпистаз.....	20
2.2.3. Полимерия	23
2.3. Сцепленное наследование.....	25
2.3.1. Хромосомная теория наследственности	25
2.3.2. Сцепление с полом.....	27
2.3.3. Генетический контроль половой дифференцировки	30
2.3.4. Инактивация X-хромосом	39
2.3.5. Генетические карты	42
III. ИЗМЕНЧИВОСТЬ.....	46
3.1. Генотипическая изменчивость	46
3.1.1. Генные мутации	48
3.1.2. Классификация мутаций.....	53
3.1.3. Номенклатура генных мутаций	55
3.1.4. Генетический полиморфизм.....	57
3.2. Хромосомные мутации.....	58
3.2.1. Хромосомные перестройки	58
3.3. Геномные мутации.....	65
3.3.1. Гетероплоидия	65
3.3.2. Классификация мутагенных факторов	66
3.4. Фенотипическая изменчивость.....	69
3.4.1. Генные сети синтеза меланина	70
3.5. Эпигенетическая изменчивость.....	72
ЛИТЕРАТУРА	74

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы здоровья человека теснейшим образом связаны с генетикой. Мы часто задаемся вопросом, почему одни люди болеют определенной болезнью, а другие, живущие даже в худших условиях, этой болезнью не болеют. Ответ на этот вопрос состоит в том, что жизнь любого человека, от рождения до смерти, является результатом реализации индивидуальной генетической программы, заложенной его родителями еще в момент зачатия. Каждый человек характеризуется присущими только ему особенностями обмена веществ, гормональным и иммунологическим статусом, типом нервных реакций и т.д. Однако на всех людей постоянно оказывают влияние внешние факторы окружающей среды, к которым обычно относят нагрузки экологического и социального характера. Экологические нагрузки включают в себя физические, химические и биологические загрязнения биосферы: радиоактивные, электромагнитные, шумовые и тепловые излучения; производственные отходы, новые пищевые добавки, лекарственные препараты и пр. Социальные нагрузки включают в себя нервные стрессы, хроническое переутомление, вредные привычки. Большинство болезней человека развивается при тесном взаимодействии внешних и внутренних факторов, но все внутренние факторы обусловлены генетической программой, которая контролируется генотипом. Взаимодействия генотипа и среды оказывают свое влияние на фенотип человека, и поэтому все болезни человека являются, в той или иной мере, генетически обусловленными [8].

В настоящее время сохраняется существенный разрыв между научными достижениями в области биологии и генетики и реальной медицинской помощью, поскольку генетические знания с большим трудом входят в медицинскую практику. Диагноз наследственной патологии ставится крайне редко, и большая часть больных с наследственной патологией имеют совершенно другие диагнозы. Такие больные наблюдаются и лечатся у врачей-специалистов по принципу ведущих клинических симптомов, таких как умственная отсталость, скелетная деформация, глазная патология, глухота или тугоухость и т.д. Клиника наследственных болезней иногда может быть похожа на хорошо известные и часто встречающиеся болезни. Кроме того, существует фенотипическое сходство генетически гетерогенных заболеваний. Ошибочная диагностика приводит к патогенетически неоправданному лечению. Поэтому вопросы диагностики должны решаться в крупных лечебных учреждениях соответствующими специалистами, хорошо осведомленными в вопросах генетики [5, 8].

Для эффективного внедрения в клинику современных достижений медицинской генетики необходимо, чтобы медицинские работники были знакомы с основными законами наследования признаков и владели навыками их практического использования. Выявить больного с наследственной патологией, определить ее характер и направить в соответствующий центр для оказания специализированной медико-генетической помощи – вот те минимальные задачи, которые должен решать любой врач.

I. МАТЕРИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

1.1. Законы Менделя

С давних пор люди наблюдали в окружающем их мире многообразие родительских признаков у животных и растительных организмов, а также сохранение или индивидуальные изменения этих признаков в ряду поколений у потомков. Другими словами, люди отдавали себе отчет в том, что признаки организмов могут наследоваться и изменяться и даже использовали это наблюдение на практике, высеивая на поля семена самых урожайных растений или выращивая цыплят от более яйценоских кур. Передачу признаков от родителей к потомкам называют наследованием при размножении, или воспроизведении себе подобных. Способность потомков воспроизводить свойства и признаки родителей называют **наследственностью**, а их способность изменяться с течением времени и отличаться от родителей – **изменчивостью**.

Основополагающие законы наследования были открыты во второй половине XIX в. чешским аббатом Грегором Менделем, опубликовавшим в 1865 г. результаты своих многочисленных экспериментов в статье «Опыты над растительными гибридами». В этой работе Мендель фактически показал, что признаки организмов определяются сочетаниями жестких неделимых задатков, которые на заре генетики называли факторами, детерминантами, пластидулами, биофорами, идантами и, наконец, генами [1, 14, 21].

Свои знаменитые опыты Мендель проводил с обычным горохом, который он выращивал в монастырском саду и за 8 лет высадил около 30 000 растений. Успех работы Менделя определялся не только везением, но и масштабной продуманностью и организацией своих экспериментов. Удачным оказался объект – самоопыляемое растение садового гороха, которое можно искусственно скрещивать, перенося кисточкой пыльцу с тычинок одного растения на пестики другого. Для скрещивания отбирались растения

с изменчивыми альтернативными признаками – желтые и зеленые горошины, гладкие и морщинистые, красные и белые цветки, растения с длинным или укороченным стеблем, а каждый из этих признаков определялся отдельным наследственным фактором. Несомненно, очень важным оказалось и знание Менделем основ математики и теории вероятности, поэтому в своих экспериментах он проводил строгий количественный учет.

К сожалению, Г. Мендель опередил свое время, а значение его работ и законы наследственности были просто не поняты. Необходимо отметить, что только в конце XIX в. немецкий зоолог Август Вейсман предположил, что существует вещество наследственности и оно локализовано в хромосомах.

В 1900 г. почти одновременно три ученых – ботаники Гуго де Фриз, Карл Корренс, а также генетик Эрих Чермак повторили в своих лабораториях опыты Менделя на разных объектах, но, обнаружив архивные публикации Г. Менделя, признали его первенство. Через год Г. Бовери и В. Сэттон описали сходство поведения хромосом в мейозе и при оплодотворении с наследованием признаков по Менделю. Переоткрытые законы Менделя стали фундаментальными законами наследственности, они заложили основы современной генетики, которая сформировала собственный понятийный аппарат, включающий определенные генетические термины: ген, аллель, locus, генотип, фенотип, гомо- и гетерозигота и т.д.

Ген – это участок молекулы ДНК, который несет информацию о какой-либо структуре или функции клетки. Гены могут кодировать структуру РНК или белка, такие гены называют структурными, или транскрибируемыми. Нетранскрибируемые гены относят к регуляторным, они контролируют работу структурных генов. Каждый ген может иметь несколько версий, или структурных состояний, называемых **аллелями**. Один аллель отличается от другого последовательностью нуклеотидов. Выделяют доминантные и рецессивные аллели. Доминантные, или подавляющие, аллели обозначаются заглавными буквами латинского алфавита (А, В, С и пр.), а рецессивные, или подавляемые, аллели обозначаются строчными буквами латинского алфавита (а, b, c и пр.) [8, 11].

Каждый ген имеет свое местоположение на хромосоме, которое называют **локусом**. Аллели одного гена всегда располагаются в одинаковых локусах на гомологичных хромосомах, они определяют альтернативные (противоположные) проявления одного признака. Каждый диплоидный организм имеет по два аллеля каждого гена, а в каждой образовавшейся в результате мейоза гамете остается только по одному аллелю из пары.

Организм, имеющий одинаковые аллели одного гена **АА** или **аа**, является доминантной или рецессивной **гомозиготой** соответственно, или чистой линией, поскольку при скрещивании между собой такие организмы не дают расщепления в потомстве. Организм, имеющий разные аллели одного гена **Аа**, является **гетерозиготой**. Учение о чистых линиях создал Вильгельм Людвиг Иоганнсен, он также ввел в науку термины генотип и фенотип.

Совокупность аллелей всех генов организма представляет собой **генотип**, а совокупность всех внешних и внутренних признаков организма – **фенотип**.

Основным методом генетики или генетического анализа является гибридологический, суть которого заключается в гибридизации, или скрещивании особей, отличающихся друг от друга альтернативными признаками, а затем в анализе потомков или гибридов первого поколения. Скрещивание, при котором особи отличаются одной парой альтернативных признаков, называется моногибридным.

Первый закон Менделя называется законом доминирования, или единообразия гибридов первого поколения. Согласно этому закону при скрещивании двух особей, отличающихся одной парой альтернативных признаков и происходящих из чистых линий, или гомозигот, в первом поколении наблюдается единообразие потомков по гено- и фенотипу. Потомки первого поколения оказались похожими только на одного из двух родителей и имели желтый доминантный фенотип (схема 1), а альтернативный рецессивный зеленый признак, казалось, исчез.

Здесь и далее рассматриваются пары альтернативных признаков: цвет горошин «желтый» – «зеленый» и форма горошин «гладкая» – «морщинистая».

P:	AA	×	aa
	желтый		зеленый
G:	A	↓	a
F ₁ :	Aa		
	желтый		

Схема 1. Закон доминирования

При описании схемы скрещивания в генетике используются следующие обозначения: родители – Р (от лат. parentes – родитель), особи женского пола – ♀ (зеркало Венеры), мужского – ♂ (щит и копье Марса), скрещивание – × (знак умножения), потомство от скрещивания – F (от лат.

filialis – сыновний) с цифровым индексом: F₁ – первое поколение, F₂ – второе и т.д. Черточка, стоящая справа от доминантного аллеля (A-), означает то, что на этом месте может стоять как доминантный, так и рецессивный аллель. Такая форма записи называется фенотипический радикал.

Мендель предположил, что гибриды первого поколения несут скрытый задаток зеленого цвета и позволил гибридным растениям самоопылиться, рассчитывая, что исчезнувший зеленый признак проявится вновь [8, 13, 14].

Второй закон Менделя называется законом расщепления. Он гласит о том, что при скрещивании гибридов первого поколения между собой во втором поколении появляются особи с рецессивным зеленым признаком в количестве примерно в 3 раза меньшем, чем особи с желтым доминантным признаком. Другими словами, во втором поколении наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении 3:1 и расщепление по генотипу – 1:2:1 (схема 2).

F₁: Aa × Aa
 желтый желтый
 G: A a ↓ A a
 F₂: расщепление по генотипу:
 1AA : 2Aa : 1aa
 F₂: расщепление по фенотипу:
 3A- : 1aa
 желтый зеленый

Схема 2. Закон расщепления

Закон расщепления носит статистический характер и выполняется при определенных условиях, к которым относятся следующие: 1) достаточно большое число скрещивающихся особей; 2) равновероятное образование всех типов гамет; 3) равновероятная встреча гамет при оплодотворении; 4) равновероятная выживаемость зигот.

В силу указанных условий правильнее говорить, что во втором поколении F₂ среди потомства одной пары скрещивающихся особей вероятность появления потомков с доминантным фенотипом составляет 3/4 или 75%, а вероятность появления потомков с рецессивным фенотипом – 1/4 или 25%.

Для упрощения расчета сочетаний разных типов гамет Р. Пеннет предложил форму записи в виде решетки, получившей название решетки Пеннета (табл. 1).

Таблица 1

Решетка Пеннета для моногибридного скрещивания

Гаметы ♀/♂	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Расщепление признаков в F₂ объясняется **правилом чистоты гамет**, согласно которому гибриды образуют чистые, а не гибридные гаметы, благодаря расхождению гомологичных хромосом в мейозе в разные клетки. По этой причине каждая гамета несет только один аллель из двух: A или a. Число возможных типов гамет с разными хромосомами равно $N = 2^n$, где n – это гаплоидное число хромосом. Клетки человека имеют 23 пары хромосом, следовательно, число возможных типов гамет $N = 2^{23}$ или 8×10^6 , а число возможных различных комбинаций зигот составляет $[8 \times 10^6]^2 = 64 \times 10^{12}$. Такое число возможных комбинаций значительно превышает численность населения Земли, поэтому не должно быть удивительным, что люди существенно различаются по фенотипу [8, 21].

Установив закономерности наследования одного признака, Мендель приступил к изучению наследования двух и более признаков. Скрещивания, при которых анализируются два признака, называются дигибридными (схема 3).

P: AABb × aabb
 желтый, гладкий зеленый, морщинистый
 G: AB ↓ ab
 F₁: AaBb
 желтый, гладкий
 F₁: AaBb × AaBb
 G: AB Ab aB ab ↓ AB Ab aB ab

F₂: расщепление по генотипу:

Гаметы ♀/♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

F₂: расщепление по фенотипу:

9 A-B-	3 A-bb	3 aaB-	1 aabb
желтый, гладкий	желтый, морщинистый	зеленый, гладкий	зеленый, морщинистый

Схема 3. Закон независимого наследования и комбинирования признаков

Третий закон Менделя называется законом независимого наследования и комбинирования признаков. Закон постулирует, что при скрещивании гомозиготных особей, отличающихся двумя и более парами альтернативных признаков, во втором поколении наблюдается независимое наследование и комбинирование этих признаков.

Так, при скрещивании растений гороха с желтыми-гладкими семенами с растениями с зелеными-морщинистыми семенами в первом поколении соблюдается закон доминирования, и все гибриды имеют доминантный фенотип по двум признакам «желтый-гладкий», генотип таких гибридов называют дигетерозиготным – AaBb. Во втором поколении при скрещивании дигетерозигот между собой наблюдается 16 возможных комбинаций гамет, а расщепление по фенотипу составляет 9:3:3:1, или $(3:1)^2$.

Независимое комбинирование признаков следует из возможных сочетаний гамет, учтенных при записи в решетке Пеннета, причем вероятность появления «желтых-гладких» потомков 9/16, «желтых-морщинистых» и «зеленых-гладких» – по 3/16, а «зеленых-морщинистых» – 1/16. Независимое наследование признаков вытекает из анализа расщепления по каждой паре признаков отдельно (12A- желтый : 4aa зеленый; 12B- гладкий : 4bb морщинистый или, сокращая на общий множитель, получаем 3:1). Отсюда следует, что дигибридное скрещивание представляет собой два моногибридных скрещивания, идущих независимо друг от друга, то есть форма горошин наследуется независимо от цвета горошин.

Указанный закон выполняется только в том случае, если гены, определяющие разные признаки, локализируются в разных парах гомологичных хромосом, т. е. не сцеплены. Поэтому в общем случае расщепление в F₂ можно рассчитать по формуле $(3:1)^n$, где n – число признаков, по которым различаются скрещивающиеся особи [1, 8, 13].

Гены могут экспрессироваться не только как доминантные или рецессивные аллели, возможны и другие аллельные взаимодействия, которые проявляются как неполное доминирование и кодоминирование. Кроме того, наблюдаются взаимодействия неаллельных генов, при которых за один признак отвечают сразу несколько генов. Указанные взаимодействия по-разному влияют на фенотип, что находит свое проявление в отклонении от менделевских соотношений.

II. ГЕНОТИП И ФЕНОТИП

2.1 Взаимодействия аллелей одного гена

2.1.1. Полное и неполное доминирование. Сверхдоминирование

Классические менделевские закономерности наследования проявляются только при полном доминировании какого-либо гена (см. законы Менделя).

Под **полным доминированием** понимают полное подавление проявления одного аллеля гена (рецессивного) действием другого аллеля (доминантного), т.е. в генотипе особи достаточно присутствия одного доминантного аллеля для того, чтобы признак проявился в фенотипе (A-).

В этом случае гетерозиготы (Aa) по фенотипу не отличаются от доминантных гомозигот (AA) по данному аллелю. Доминантный фенотип обычно называют «диким типом», поскольку он чаще встречается в природных популяциях у большинства особей одного вида. Так, например, черная окраска перьев у птиц или шерсти у животных является доминантным признаком, а альтернативная белая окраска – рецессивным. У человека известно довольно много доминантных моногенно-наследуемых признаков, к которым можно отнести полидактилию, способность ощущать вкус фенилтиокарбамида, присутствие на поверхности эритроцита антигена Rh(D) системы резус-фактор, ямочки на щеках и др. Однако в чистом виде полное доминирование встречается крайне редко [11, 14].

Огромное число признаков у разных организмов характеризуются **неполным доминированием, или промежуточным наследованием**, так как один аллель гена не может полностью подавить проявление другого аллеля, а гибриды чистых линий имеют промежуточный фенотип. Гетерозиготные гибриды (Aa) по фенотипу отличаются от гомозигот, занимая среднее, или промежуточное, фенотипическое выражение. Например, скрещивание некоторых видов цветковых растений с пурпурными и белыми цветками приводит к появлению гибридов первого поколения с розовыми цветками, а скрещивание чистых линий андалузских кур чёрной и белой окраски в первом поколении приводит к рождению кур с серой окраской. В случае неполного доминирования среди потомства второго поколения, полученного при скрещивании особей с промежуточным фенотипом, наблюдается совпадение расщепления по фенотипу и генотипу в соотношении 1AA:2Aa:1aa.

У человека примером неполного доминирования является наследственная гемоглобинопатия, называемая серповидноклеточной анемией. Гетерозиготные носители доминантной мутации (Ss) в гене гемоглобина имеют промежуточную серповидную форму эритроцитов, которая обеспечивает им относительно нормальный фенотип. Они в обычных условиях здоровы, так в их крови содержится нормальный гемоглобин (HbA), но аномалия начинает проявлять себя в условиях пониженного парциального давления кислорода, которое характерно для высокогорья. Однако носители гена серповидноклеточной анемии имеют повышенный риск развития вирусных и бактериальных инфекций, хронической болезни почек, тромбоэмболии легочной артерии и редкой формы рака почки, при этом они являются полностью резистентными к малярии.

В селекции растений и животных часто применяется термин **сверхдоминирование**. В этом случае гетерозиготные особи (Aa) имеют более сильное проявление признака, чем гомозигота (AA). Такой эффект называют явлением гетерозиса, проявляющегося в превосходстве гибридов (Aa) над родительскими гомозиготными формами по ряду признаков и свойств: по жизнеспособности, энергии роста, урожайности, продуктивности. Причиной гетерозиса, возможно, является особое благоприятное действие доминантного аллеля (A) в гетерозиготном сочетании с рецессивным аллелем (a), а также влияние аллеля A на другие рецессивные гены в генотипе, приводящее к биологическим преимуществам гибрида Aa. Гетерозис можно наблюдать при межвидовых или межпородных вариантах гибридизации у растений и животных, а у человека – при межэтнических или межрасовых браках.

2.1.2. Наследование групп крови системы АВН. Кодоминирование

Учение о группах крови возникло из потребностей клинической медицины. В 1901 г. венский врач К. Ландштейнер обнаружил антигенные различия эритроцитов человека. Им было показано, что плазма или сыворотка крови одних людей способна агглютининировать, или склеивать, эритроциты других людей. Этот процесс был назван **изогемагглютинацией**. Его основой является наличие на эритроцитах гликосфинголипидов, названных антигенами (агглютиногенами) **А, В и Н**, а в плазме крови природных антител – агглютининов α и β . Склеивание эритроцитов происходит в том случае, если встречаются одноименные агглютиноген и агглютинин (антиген и антитело): А и α , В и β . Такие антигенные различия эритроцитов составляют систему групп крови АВН [8, 11].

Антиген Н является предшественником для образования антигенов А и В. Если к антигену Н с помощью фермента галактозилтрансферазы присоединяется N-ацетилгалактозамин, то образуется антиген А, если же присоединяется просто галактоза, то образуется антиген В (рис. 1).

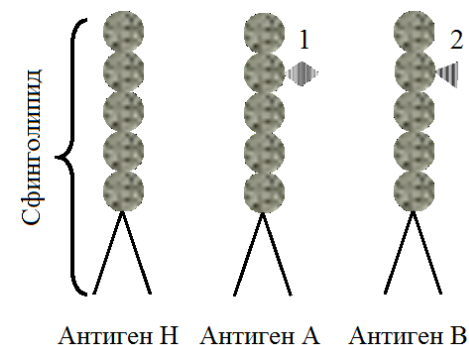


Рис. 1. Строение эритроцитарных антигенов системы АВН:
1 – N-ацетилгалактозамин; 2 – галактоза

Галактозилтрансфераза кодируется геном I (от **изогемагглютинация**), который локализован в длинном плече 9 хромосомы. Ген I имеет несколько аллельных состояний: I^A , I^B и I^0 . Наличие у гена более двух аллельных вариантов называют **множественный аллелизм**. Аллель I^0 кодирует неактивный фермент, и у носителей генотипа I^0I^0 присутствует только предшественник Н, кодируемый геном Н. Аллели I^A и I^B контролируют разные изоформы фермента, пришивающие разные углеводные остатки к предшественнику Н. Аллели I^A и I^B доминантны по отношению к аллелю I^0 и равны по отношению друг к другу, или **кодоминантны**. По этой причине возможны следующие генотипы у носителей групп крови в системе АВН (табл. 2).

Таблица 2

Генотипы и фенотипы в системе групп крови АВН

Группа крови	Генотип	Антигены эритроцитов	Антитела сыворотки
0 или I	I^0I^0	Н	$\alpha\beta$ – анти-А и анти-В
А или II	I^AI^A или I^AI^0	А	β – анти-В
В или III	I^BI^B или I^BI^0	В	α – анти-А
AB или IV	I^AI^B	AB	0

Наследование IV группы крови в системе АВН может служить примером совместного проявления аллелей, которое часто называют **кодминированием**. Оно отличается от неполного доминирования тем, что у гетерозигот признаки, контролируемые каждым из аллелей, проявляются одновременно и в полной мере. Носители IV группы крови на поверхности своих эритроцитов имеют антиген А и антиген В, то есть аллель I^A не подавляет аллель I^B и оба аллеля проявляются в фенотипе. В потомстве родителей с IV группой крови наблюдается расщепление в соотношении: 25% потомков со II группой крови, 50% потомков с IV группой крови и 25% – с III, то есть 1:2:1 (схема 4).



Схема 4. Схема наследования групп крови при кодминировании

При группе крови 0(I) в плазме крови присутствуют антитела против антигенов А и В. Если человеку с 0(I) группой крови перелить кровь любой другой группы, то произойдет агглютинация (слипание) эритроцитов и разовьется гемолитический шок. В то же время кровь группы 0(I) не содержит эритроцитарных антигенов, и ее можно переливать любым реципиентам вне зависимости от их группы крови. Поэтому люди с 0(I) группой крови ранее считались «универсальными донорами». Сейчас переливания крови проводят почти исключительно по принципу «группа в группу», т.е. у донора должна быть одногруппная кровь, что и у реципиента. При переливании компонентов крови учитывается также резус-принадлежность донора и реципиента. В случае отсутствия одногруппной крови можно во избежание посттрансфузионных осложнений перелить небольшое количество иногруппной совместимой крови [8, 11].

Установлено, что эритроцитарные антигены могут существовать в различных вариантах, формируя так называемые подгруппы: A1, A2, A3, ..., B1, B2, B3 и т.д., которые, встречаются достаточно редко и не всегда выявляются, что может привести к ошибочному определению групп крови

При II и III группах крови (А и В соответственно) в сыворотке крови присутствуют антитела либо против антигена В, либо против антигена А. Поэтому людям со II и III группами крови можно переливать либо кровь той же самой группы, либо кровь группы 0(I). II и III группы крови встречаются примерно у трети населения Земного шара, но в европейской популяции на носителей II группы приходится 42%, а III группы – 16%. При четвертой группе крови АВ(IV) антитела против эритроцитарных антигенов в сыворотке крови не вырабатываются. Этим людям можно переливать кровь любой группы, таким образом они являются «универсальными реципиентами». Знание групповой принадлежности крови человека по системе АВН является необходимым условием для безопасного переливания крови (таблица 3, рисунок 2).

Таблица 3

Совместимость (+) групп крови по системе АВН

Группа крови реципиента	Группа крови донора			
	0 или I	A или II	B или III	AB или IV
0 или I	+	–	–	–
A или II	+	+	–	–
B или III	+	–	+	–
AB или IV	+	+	+	+

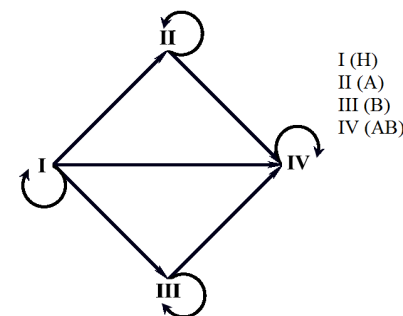


Рис. 2. Совместимость групп крови

2.1.3. Система резус-фактора

Другая система групповых антигенов, названная системой резус-фактора (Rh), находится под более сложным генетическим контролем. Она включает три пары антигенов (D, C/c, E/e), кодируемые двумя тесно сцепленными высоко гомологичными генами, локализованными в коротком плече хромосомы 1 – RHD и RHCE. По-видимому, эти два гена произошли в процессе эволюции в результате дупликации от общего предкового гена. Основная роль в Rh-системе принадлежит антигену D, продукту гена RHD. При его наличии на поверхности эритроцитов кровь является резус-положительной. Антигены C/c и E/e кодируются геном RHCE, и они образуются в результате альтернативного сплайсинга. Резус-отрицательный фенотип формируется при отсутствии антигена D, обусловленного делецией гена RHD. От 0,2% до 1% людей имеют особый, «слабый» вариант антигена D, обозначаемый D^u. Причиной появления этого фенотипа являются мутации в гене RHD. Носители D^u-фенотипа также являются резус-отрицательными и им можно переливать только резус-отрицательную кровь. На самом деле генетический контроль групп крови АВН и Rh более сложный, так как существует большое число генов, оказывающих модифицирующее влияние на эти системы. Достаточно сказать, что в настоящее время идентифицировано более 46 Rh-антигенов. Однако, независимо от подробностей взаимоотношений между этими антигенами, основное правило сохраняется неизменным: резус-отрицательная принадлежность крови определяется отсутствием или «слабым» вариантом антигена D [8, 11].

Знание групповой принадлежности по Rh-системе имеет огромное значение для предотвращения резус-конфликта между резус-отрицательной матерью и резус-положительным плодом. Существуют популяционные различия в частотах встречаемости людей по резус-принадлежности. Среди представителей белой расы частота встречаемости людей с резус-положительной принадлежностью Rh(+) составляет 85%, остальные 15% являются резус-отрицательными Rh(-), а среди представителей монголоидной расы резус отрицательные носители составляют только 1%, негроидной расы – 0,1%, а самая высокая частота Rh(-) – 35% обнаруживается среди испанских басков.

В случае развития резус-конфликта в крови матери с Rh(-) могут вырабатываться специфические противорезусные антитела на Rh(+) антигены зрелых эритроцитов плода, которые появляются после седьмой недели беременности. Через плаценту антитела попадают в кровь плода и в отдельных случаях могут там накапливаться в большом количестве, вызывая

агглютинацию его эритроцитов и их разрушение. Как правило, первая физиологически нормальная беременность заканчивается благополучно, мертворождения и выкидыши происходят редко. Особенно велика вероятность возникновения резус-конфликта при повторных беременностях Rh(-)-женщины. Во время родов около 1 мл крови плода может попадать в кровоток матери, поэтому после первых родов резус-отрицательная мать будет sensibilizирована к резус-положительным антигенам ребенка. Подобная sensibilizация может происходить и при абортах, хотя и с меньшей вероятностью. При последующих беременностях резус-несовместимым плодом титр анти-Rh-антител в крови женщины может резко возрасти. Следствием этого процесса может стать разрушение красных кровяных телец плода и формирование у него желтухи новорожденного, сопровождающейся анемией, отеками, нарушениями слуха и речи, двигательными расстройствами. При такой желтухе наблюдается билирубиновая энцефалопатия, в клинику которой входят тяжелый детский церебральный паралич с эписиндромом и значительным отставанием психического развития, а также имеется высокая вероятность внутриутробного замирания плода.

Степень поражения центральной нервной системы и других органов зависит от уровня непрямого билирубина, поступающего в кровь из разрушенных эритроцитов, и длительности гипербилирубинемии. Наиболее эффективным и единственным средством лечения гемолитической болезни новорожденных является обменное переливание крови в первые сутки жизни (а иногда и внутриутробно), способствующее восполнению эритроцитов и удалению продуктов гемолиза и резусных антител матери из крови больного ребенка.

Для профилактики резус-конфликта и гемолитической болезни у плода женщине с отрицательной резус-принадлежностью при любом вмешательстве во время первой беременности (медицинский аборт, самопроизвольный выкидыш, роды, инвазивная пренатальная диагностика) показано введение анти-D-иммуноглобулина. Этот препарат снижает резус-сенсibilizацию беременной, то есть её чувствительность к резус-фактору и, соответственно, формированию резусных антител. Введение анти-D-иммуноглобулина проводится при каждой последующей беременности, так как sensibilizированная женщина уже имеет резусные антитела. Женщина с Rh(-) непременно должна обсудить с врачом вопросы профилактики рождения ребенка с последствиями билирубиновой энцефалопатии, проявляющейся в виде тяжелого детского церебрального паралича.

В редких случаях конфликт возникает и по другим системам групп крови (ABH, Kell и др.), поэтому будущие родители должны знать свою группу крови не только по Rh, но и по ABH системе.

2.1.4. Плейотропия

Плейотропия, строго говоря, не является взаимодействием генов. Это явление множественного действия одного гена, которое обусловлено тем, что ген может опосредованно воздействовать на проявление нескольких признаков.

Плейотропное действие гена может быть обусловлено влиянием продукта гена на разные биохимические реакции или взаимодействием продукта этого гена с продуктами других генов [8, 11, 14, 21].

Принято выделять плейотропии двух типов.

1. Первичная, или структурная, плейотропия – это явление, при котором ген контролирует структурный белок, входящий в состав различных органов. Например, при синдроме Марфана выявлена мутация в гене белка фибриллина, который участвует в сборке коллагена III типа, входящего в состав соединительной ткани. Эта ткань принимает участие в образовании практически всех внутренних органов. Вследствие нарушения формирования соединительной ткани будет нарушена и структура внутренних органов, причем наиболее серьезно повреждаются глаза, сердце, аорта и скелет. При поражении органа зрения выявляют, в первую очередь, вывих или подвывих хрусталика, миопию, косоглазие и др. В сердечно-сосудистой системе, чаще всего, обнаруживают пролапс митрального клапана и коарктацию аорты. Скелетные аномалии связаны со значительным удлинением конечностей, деформацией грудной клетки, изменением формы черепа, арахнодактилией и высоким готическим небом.

2. Вторичная, или функциональная, плейотропия – это явление, при котором один белок-продукт нормального аллеля гена регулирует работу многих органов. Мутации такого гена, приводящие к нарушению структуры и функции кодируемого белка, вторично нарушают функции многих органов.

При наследственной серповидноклеточной анемии у больных обнаруживается доминантная мутация в гене β -цепи гемоглобина, приводящая к замене глутаминовой кислоты на валин в 6-м положении гемоглобина. Больные серповидноклеточной анемией являются доминантными гомозиготами по мутации SS в гене HBB (OMIM #603903), они не имеют нормального гемоглобина A (HbA). Гемоглобин S полимеризуется с образо-

ванием волокон или кристаллизуется. Аномальные кристаллы гемоглобина нарушают структуру мембраны эритроцитов и обуславливают их серповидную форму. Такие серповидные клетки увеличивают вязкость крови и мешают ее циркуляции в больших кровеносных сосудах и, следовательно, не эффективно переносят кислород ко всем внутренним органам, что вызывает серьезную анемию, приводящую к гибели в детском возрасте.

У гетерозиготных носителей гена серповидноклеточной анемии в эритроцитах присутствуют примерно в равных количествах гемоглобин S и гемоглобин A, т.е. аллели гена взаимодействуют между собой как при неполном доминировании.

Исследование действия генов показало, что плейотропным эффектом обладают, очевидно, многие гены. В медицине результат плейотропного действия генов часто называют синдромом, или совокупностью симптомов, вызванных одной причиной.

2.2. Взаимодействия аллелей разных генов

Аллели разных генов, формирующие генотип организма, находятся во взаимодействии друг с другом и образуют сложную систему, называемую генной сетью. Генные сети контролируют проявление разных признаков организма. Такие признаки, за проявление которых отвечают несколько генов, называются полигенными. Различают следующие типы взаимодействия неаллельных генов: **комплементарность**, **эпистаз** и **полимерия**.

2.2.1. Комплементарность

Комплементарность – это такое взаимодействие неаллельных генов, при котором доминантные аллели разных генов, находясь вместе (**A-B-**), обуславливают развитие нового признака. Действие каждого гена в отдельности (**A-bb** или **aaB-**) воспроизводит признак одного из скрещиваемых родителей. При комплементарном взаимодействии генов возможны отклонения от стандартного расщепления **9:3:3:1**, которые составляют соотношения: **9:7**; **9:3:4**; **9:6:1**. Например, наследование двух форм рецессивной глухоты, связанных с недоразвитием внутреннего уха. Доминантный аллель гена **A** отвечает за нормальное развитие внутреннего уха, а доминантный аллель гена **B** – за нормальное развитие слухового нерва. Рецессивные аллели **aa** вызывают недоразвитие внутреннего уха, аллели **bb** – недоразвитие слухового нерва [8].

аллелей другого гена. Гены, подавляющие действие других генов, называют **эпистатическими генами**, **ингибиторами**, или **супрессорами**. Они могут быть как доминантными, так и рецессивными. Если доминантный аллель **A** подавляет другой аллель гена **B** (**A>B**), то речь идет о доминантном эпистазе, а если же рецессивный аллель в гомозиготном состоянии **aa** подавляет аллель гена **B** (**aa>B**), то – о рецессивном эпистазе. Например, наследование двух форм ювенильной миоклонической эпилепсии, причем одна форма наследуется доминантно, а другая – рецессивно. Ген ювенильной миоклонической эпилепсии картирован на хромосоме 6p21.3. Локализация второго гена не изучена. Пик манифестации клинических проявлений этой болезни приходится на возраст 12-18 лет. Одной из наиболее характерных клинических особенностей является наличие пароксизмов, проявляющихся миоклоническими подергиваниями и тонико-клоническими приступами. Установлено, что эпилептические пароксизмы при ювенильной миоклонической эпилепсии могут провоцироваться такими факторами, как депривация сна, употребление алкоголя, физическая нагрузка, ежемесячные циклы, переутомление и фотостимуляция (телевизор, видеоигры). Интеллект сохраненный, повышена впечатлительность, проявление инфантилизма, трудности при социальной адаптации [8, 11, 14, 21].

За доминантную форму ювенильной миоклонической эпилепсии отвечает доминантный аллель гена **A**, тогда рецессивный аллель гена **a** обуславливает норму. Доминантный аллель гена **B** также отвечает за нормальное состояние, а рецессивный аллель гена **b** – за рецессивную форму заболевания. В браке супругов, больных разными формами эпилепсии с генотипами **AABB** и **aabb**, все потомки будут по генотипу дигетерозиготны и больны. В браке же двух дигетерозигот (в F_2) возможно расщепление по фенотипу: **13:3** (**9/16A-B- : 3A-bb : 1aabb**) будут больны, а **3/16 (aaB-)** – здоровы. Расщепление **13:3** характерно для доминантного эпистаза (схема 6).

Если среди больных потомков в F₂ оценивать степень проявления заболевания, то расщепление 13:3 можно представить в виде соотношения 12:3:1 или (9+3):3:1, в котором 12/16 – потомки, имеющие доминантную («тяжелую») форму заболевания, 1/16 – потомки, имеющие рецессивную («легкую») заболевания. По принципу доминантного эпистаза у человека взаимодействуют гены предрасположенности к сахарному диабету (СД) 1 типа (системы HLA).

Рецессивный эпистаз часто рассматривают как явление, обратное комплементарности, поскольку в F_2 наблюдаются расщепления в соотношении 9:7, 9:3:4.

F₂: расщепление по генотипу:

Гаметы ♀♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBb	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	AaBb	aabb

F₂: расщепление по фенотипу 9:7

9 A-B- нормальный слух	3 A-bb глухота	3 aaB- глухота	1 aabb глухота
---------------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Схема 5. Наследование глухоты
при комплементарном взаимодействии неаллельных генов

В некоторых случаях комплементарного взаимодействия генов в F_2 может наблюдаться расщепление в соотношении **9:3:3:1** по одному признаку, тогда как при дигибридном скрещивании в случае отсутствия взаимодействия генов подобное расщепление происходит по двум парам альтернативных признаков. По принципу комплементарности у человека взаимодействуют гены врожденной тугоухости и гены некоторых скелетных дисплазий.

2.2.2. Энустаз

Эпистаз – это взаимодействие неаллельных генов, при котором доминантные или рецессивные аллели одного гена подавляют проявление

P: ♀ AABV × ♂ aabb
 эпиплесия эпиплесия
 G: AB ab
 F₁: AaBb
 эпиплесия
 F₁: AaBb × AaBb
 G: AB Ab aB ab ↓ AB Ab aB ab

F₂: расщепление по генотипу:

Гаметы ♀/♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

F₂: расщепление по фенотипу:

9 A-B- 3 A-bb 3 aaB- 1 aabb
 эпиплесия эпиплесия здоров эпиплесия

Схема 6. Наследование эпиплесии при доминантном эпистазе

В качестве примера рецессивного эпистаза рассмотрим наследование групп крови в системе АВН, связанное с так называемым «бомбейским феноменом», при котором возникает псевдонулевая группа крови. За формирование эритроцитарных антигенов в системе АВН отвечают 2 гена. Ген Н контролирует синтез гликофинголипида, входящего в состав мембраны эритроцита и являющегося антигеном Н. Второй ген I контролирует синтез фермента галактозилтрансферазы, которая присоединяет углевод к уже имеющемуся антигену Н. Если ген Н находится в рецессивном гомозиготном состоянии – hh, антиген Н не образуется и поэтому галактозилтрансфераза не может присоединять к нему углеводы. У людей с генотипами hhI^A-, hhI^B-, hhI^AI^B обнаруживается псевдонулевая группа крови, т.е. на поверхности эритроцита не выявляются антигены А и В, хотя у них имеются доминантные аллели соответствующих генов. Таким образом, рецессивный аллель гена h в гомозиготном состоянии hh подавляет доминантные аллели I^A и I^B.

«Бомбейский феномен» был описан в индийской семье, в которой у родителей с I и III группами крови родилась дочь с IV группой крови. Детальное обследование родителей и ребенка показало, что у матери была выявлена псевдонулевая группа крови и ее генотип был представлен hhI^A-. Генотип отца соответствовал H-I^B-, а генотип дочери – HhI^AI^B (схема 7).

P: ♀ hhI^A- × ♂ H-I^B-
 псевдонулевая III
 G: hI^A HI^B
 F₁: HhI^AI^B
 IV

Схема 7. Рецессивный эпистаз при «бомбейском феномене»

2.2.3. Полимерия

Полимерией называется такое взаимодействие неаллельных генов, при котором доминантные аллели разных генов имеют однозначное действие, которое может суммироваться, то есть доминантный аллель одного гена частично или полностью дублирует проявление доминантного аллеля другого гена. Выделяют полимерию двух типов – кумулятивную и некумулятивную [8, 11, 14].

У человека имеются количественные, или мерные, признаки, которые нельзя разложить на четкие фенотипические классы. Такие измеряемые признаки, как вес тела, рост, окраска кожи и скорость биохимических реакций, образуют непрерывный вариационный ряд при своем проявлении. Кумулятивная полимерия связана с оценкой интенсивности или степени проявления признака, которая будет зависеть от количества доминантных аллелей взаимодействующих генов в генотипе: чем больше их количество, тем ярче выражен признак. В этом случае гены, как правило, обозначаются одной буквой латинского алфавита – A₁ и A₂ для доминантных аллелей, a₁ и a₂ – для рецессивных.

В потомстве родителей, один из которых с темным цветом кожи и с генотипом A₁A₁A₂A₂ (представитель негроидно-австралоидной расы), а другой представитель европеоидной расы с белой кожей и с генотипом a₁a₁a₂a₂, в F₁ появятся дети-мулаты с генотипом A₁a₁A₂a₂, а в F₂ будет наблюдаться расщепление по интенсивности окраски кожи – 1/16 негроид (генотип A₁A₁A₂A₂ с 4 доминантными аллелями) : 4/16 темных мулата (генотипы A₁A₁A₂a₂ ; A₁a₁A₂A₂ с 3 доминантными аллелями) : 6/16 мулатов (генотипы A₁a₁A₂a₂, A₁A₁a₂a₂, a₁a₁A₂A₂ с 2-мя доминантными аллелями) : 4/16 светлых мулата (генотипы A₁a₁a₂a₂, a₁a₁A₂a₂ с одним доминантным аллелем) : 1/16 белый европеоид a₁a₁a₂a₂. Таким образом, при кумулятивной полимерии в F₂ расщепление составляет 1:4:6:4:1, в котором оценивается степень выраженности признака (схема 8).

P: ♀ $A_1A_1A_2A_2$ × ♂ $a_1a_1a_2a_2$
 темная кожа белая кожа
G: A_1A_2 a_1a_2
F₁: $A_1a_1A_2a_2$
 мулат
F₁: $A_1a_1A_2a_2$ × $A_1a_1A_2a_2$
G: A_1A_2 A_1a_2 a_1A_2 a_1a_2 ↓ A_1A_2 A_1a_2 a_1A_2 a_1a_2

F₂: расщепление по генотипу:

Гаметы ♀/♂	A_1A_2	A_1a_2	a_1A_2	a_1a_2
A_1A_2	$A_1A_1A_2A_2$	$A_1A_1A_2a_2$	$A_1a_1A_2A_2$	$A_1a_1A_2a_2$
A_1a_2	$A_1A_1A_2a_2$	$A_1A_1a_2a_2$	$A_1a_1A_2a_2$	$A_1a_1a_2a_2$
a_1A_2	$A_1a_1A_2A_2$	$A_1a_1A_2a_2$	$a_1a_1A_2A_2$	$a_1a_1A_2a_2$
a_1a_2	$A_1a_1A_2a_2$	$A_1a_1a_2a_2$	$a_1a_1A_2a_2$	$a_1a_1a_2a_2$

F₂: расщепление по фенотипу:

$A_1A_1A_2A_2$	2 $A_1A_1A_2a_2$ 2 $A_1a_1A_2A_2$	4 $A_1a_1A_2a_2$ 1 $A_1A_1a_2a_2$ 1 $a_1a_1A_2A_2$	2 $A_1a_1a_2a_2$ 2 $a_1a_1A_2a_2$	$a_1a_1a_2a_2$
1	4	6	4	1
негроид	темный мулат	мулат	светлый мулат	белый европеоид

Схема 8. Наследование цвета кожи при кумулятивной полимерии

Аналогичным образом наследуется рост человека в пределах нормы реакции, при этом самые низкорослые люди являются доминантными гомозиготами, а самые высокие – рецессивными. По принципу кумулятивной полимерии у человека взаимодействуют гены семейной низкорослости.

Некумулятивная полимерия связана с качественной оценкой признака, т.е. с его присутствием или отсутствием.

Рассмотрим некумулятивную полимерию на примере наследования слуха у человека (схема 9). Допустим, доминантный аллель гена **A** вызывает дефект развития слуховой косточки, а доминантный аллель гена **B** вызывает недоразвитие кортиева органа во внутреннем ухе. Рecessивные же аллели этих генов **aa** и **bb** отвечают за нормальное формирование слуховой косточки и нормальное развитие кортиева органа. В потомстве глухих дигетерозиготных **AaBb** родителей наблюдается расщепление по фенотипу **9/16 A-B- : 3/16 A-bb : 3/16 aaB- : 1/16 aabb**, т.е. в сумме **15/16**

глухих и **1/16 aabb** здоровых, или расщепление по фенотипу составляет **15:1**. Таким образом, в случае некумулятивной полимерии для проявления признака достаточно наличия в генотипе 1 доминантного аллеля любого из взаимодействующих генов.

P: ♀ $AaBb$ × ♂ $AaBb$
 глухота глухота
G: AB Ab aB ab ↓ AB Ab aB ab

F₂: расщепление по генотипу:

Гаметы ♀/♂	AB	Ab	aB	ab
AB	$AABB$	$AABb$	$AaBB$	$AaBb$
Ab	$AABb$	$Aabb$	$AaBb$	$Aabb$
aB	$AaBB$	$AaBb$	$aaBB$	$aaBb$
ab	$AaBb$	$Aabb$	$aaBb$	$aabb$

F₂: расщепление по фенотипу:

9 A-B- глухота	3 A-bb глухота	3 aaB- глухота	1 aabb здоров
--------------------------	--------------------------	--------------------------	-------------------------

Схема 9. Наследование слуха у человека при некумулятивной полимерии

2.3. Сцепленное наследование

2.3.1. Хромосомная теория наследственности

В первой половине XX в. американским генетиком Томасом Морганом была показана роль хромосом в наследовании признаков и постулирована хромосомная теория наследственности, согласно которой гены располагаются в хромосомах линейно, и каждый ген имеет свое местоположение на хромосоме, или локус [11, 21].

Гены, локализованные в одной хромосоме, называют **сцепленными**, они образуют **группу сцепления**. Число групп сцепления равняется гаплоидному набору хромосом. У женщин, таким образом, 23 группы сцепления, а у мужчин – 24. Наследование генов, расположенных совместно в одной аутосоме (не половой хромосоме), называют **сцепленным**.

Сцепленные гены наследуются преимущественно вместе, однако сцепление генов не абсолютно, поскольку между ними может происходить кроссинговер. Причем вероятность этого события возрастает с увеличением расстояния между генами. Расстояние между генами измеряется в процентах кроссинговера, или в сантиморганах (сМ), или морганидах.

Считается, что два гена одной хромосомы находятся на расстоянии 1 сантиморгана (сМ), если вероятность кроссинговера между ними в процессе мейоза составляет 1%.

Кроссинговер в разных участках хромосом происходит с разной частотой. Например, в гетерохроматиновых областях кроссинговер практически не идет. В результате мейоза сцепленные гены оказываются в гаметах вместе и совместно передаются потомкам. Происходящий между генами кроссинговер приводит к тому, что родительские гены будут передаваться потомству в разных комбинациях. Частота образования рекомбинантных гамет будет зависеть от частоты кроссинговера или от расстояния между генами. Оценка частоты кроссинговера позволяет строить генетические карты [19].

При полном сцеплении двух генов, т.е. в отсутствие кроссинговера между ними, образуются только два типа некроссоверных гамет в равных пропорциях – по 50%. Если между сцепленными генами происходит кроссинговер, то образуются кроссоверные (<50%) и некроссоверные (>50%) гаметы, и чем больше расстояние между генами, тем выше доля кроссоверных гамет. Если расстояние между генами 50 сМ, то величина кроссинговера составит 50%, и вероятности образования кроссоверных и некроссоверных гамет будут равны между собой и составят по 25% каждого вида (рис. 3), что имитирует независимое наследование, при котором гены локализованы в разных парах гомологичных хромосом. В указанном случае трудно отличить сцепленное наследование от несцепленного (независимого) [8, 11].

Хромосомная теория наследственности является одним из главных теоретических обобщений генетики. За ее разработку Т.Х. Морган был удостоен Нобелевской премии 1933 г., а единицу генетического расстояния между генами, равную 1% кроссинговера, назвали сантиморганом (сМ), или морганидой в его честь.

В дальнейшем молекулярно-генетическими методами было доказано, что ген – это участок молекулы ДНК. У прокариот гены расположены в их кольцевой молекуле ДНК, а у эукариот в хромосомах с линейной молекулой ДНК, но не только, у эукариот найдены кольцевые молекулы ДНК в митохондриях и пластидах. Наследование митохондриальных и пластидных генов не подчиняется законам хромосомного наследования – как правило, такие гены наследуются только через яйцеклетки (по материнской линии).

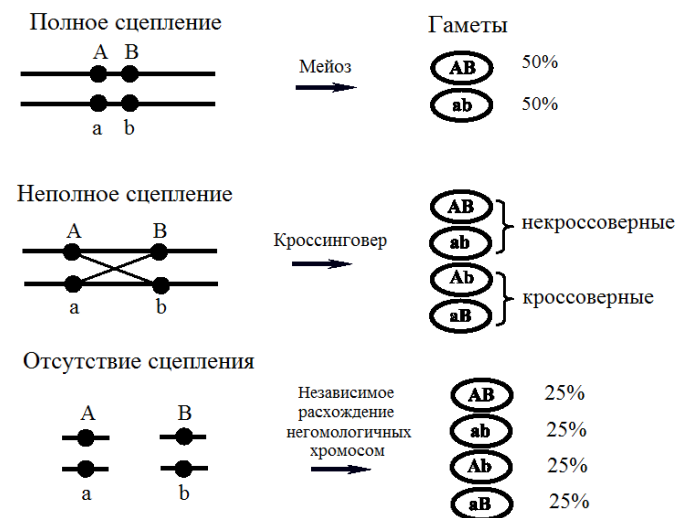


Рис. 3. Образование гамет при полном и неполном сцеплении генов

2.3.2. Сцепление с полом

В 1956 г. Дж. Тийо и А. Ливан, используя обработку гистологических препаратов колхицином, определили, что у человека в одной клетке присутствует 46 хромосом, или 23 пары. Колхицин задерживает клеточное деление на стадии метафазы, когда хромосомы в наибольшей степени конденсированы и потому удобны для распознавания. У мужчин и женщин 22 пары хромосом имеют одинаковую форму и размер, их называют аутосомами. Хромосомы, различающиеся у мужчин и женщин по форме и размеру, называют гоносомами, или половыми хромосомами – X и Y. Половую хромосому, представленную у особей и мужского, и женского пола, принято называть X-хромосомой, а имеющуюся только у особей одного пола – Y-хромосомой. В этом случае организмы одного пола имеют набор XX, и пол называют гомогаметным (образующим одинаковые в отношении набора половых хромосом гаметы – X). Другой пол, с набором половых хромосом XY, называют гетерогаметным, так его особи дают разные в отношении набора половых хромосом гаметы (X и Y) [2, 8, 11].

Существуют виды организмов, имеющих только один вид половых хромосом – X. При этом особи гомогаметного пола содержат две X-хромосомы (XX), а гетерогаметного – одну (X).

У разных видов организмов гомогаметным (гетерогаметным) может быть как женский, так и мужской пол. В частности, у млекопитающих и двукрылых насекомых (мух) гомогаметными являются самки, а самцы гетерогаметны, а у птиц и чешуекрылых насекомых (бабочек) – наоборот. Половые хромосомы женщин представлены двумя гомологичными X-хромосомами, а половые хромосомы мужчин X и Y – нехомологичными хромосомами. Таким образом, нормальный кариотип женщины записывается как (46, XX), а мужчины – (46, XY). Именно половые хромосомы определяют пол будущего потомства еще в момент оплодотворения. Причем вероятность рождения мальчика или девочки составляет по 50% и зависит от того, какой сперматозоид с X- или с Y-хромосомой оплодотворит яйцеклетку.

X- и Y-хромосомы расходятся в первом делении мейоза строго к разным полюсам клетки. В результате этого в потомстве наблюдается равновероятное расщепление по полу 1♀ : 1♂, что важно с биологической точки зрения (схема 10):

$$\begin{array}{lcl} \text{P: } & \text{XX} & \times & \text{XY} \\ \text{G: } & \text{X} & \downarrow & \text{X Y} \\ \text{F}_1: & \text{1XX} & : & \text{1XY} \end{array}$$

Схема 10. Расщепление по полу

X- и Y-хромосомы не являются гомологичными и почти не содержат аллельных генов. Другими словами, на Y-хромосоме отсутствует большинство генов, соответствующих локусам X-хромосомы. Однако у X- и Y-хромосомы обнаруживается небольшая область гомологии, называемая псевдоаутосомной, которая может приводить к слабой конъюгации половых хромосом, вовлекать их в рекомбинацию, или кроссинговер.

Y-хромосома несет небольшое количество генетической информации и в основном представлена гетерохроматиновыми блоками (рис. 4). В настоящее время на Y-хромосоме идентифицировано примерно 203 гена, отвечающих за развитие тестикул и процесс сперматогенеза, причем главным геном является ген SRY (от англ. Sex-determining Region Y). Продукт гена SRY (Yp11.31-32) представляет собой транскрипционный фактор, который выполняет роль центрального регулятора экспрессии других генов, обеспечивая превращение зародышевых гонад в семенники. На длинном плече Y-хромосомы обнаруживаются и другие гены – GBY ген гонадобластомы, который в случае мутации превращается в онкоген, иници-

рующий опухоль в дисгенетичных гонадах при мозаичных формах кариотипа 45,XX/46,XY; затем ген GCY – (локус контроля роста), утрата которого обуславливают низкорослость и ген белка H-Y-антигена гистосовместимости, ранее ошибочно считавшийся главным фактором детерминации пола [2, 8, 11].

Аутосомными генами половой дифференцировки человека являются гены – SOX9, WT1, SF1, их экспрессия обнаруживается в гонадах и других генитальных тканях, а также связана с метаболизмом стероидных гормонов.

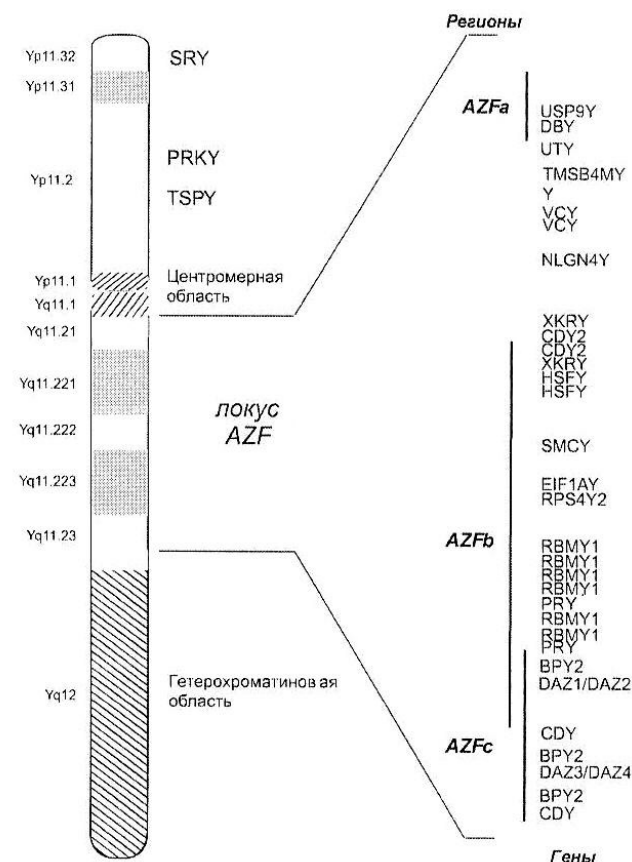


Рис. 4. Карта Y-хромосомы (<http://medicaplanet.su>)

Наследование признаков, контролируемых генами, локализованными в половых хромосомах, называют наследованием, сцепленным с полом, а соответствующие признаки определяют как сцепленные с полом признаки. Наиболее распространенными считаются случаи локализации генов только на X-хромосоме. Такой вариант наследования называют полным сцеплением с полом. В частности, у мух-дрозофил имеется ген, контролирующий окраску глаз: красную (к) и белую (б), а у человека полностью X-сцепленно наследуются такие наследственные рецессивные болезни, как гемофилия, дальтонизм и миопатия Дюшена.

При расположении гена только в Y-хромосоме, он будет передаваться исключительно особям гетерогаметного пола. У человека гетерогаметным полом является мужской, поэтому признак будет наследоваться от отца к сыну, внуку и правнуку, то есть строго по мужской линии. Все сыновья получают от своих отцов только Y-хромосому, а дочери – X-хромосому, поэтому все сыновья наследуют вариант признака отца, а все дочери – вариант признака матери. Такой тип наследования через Y-хромосому называется голандрическим [2, 8, 11].

У человека по типу голандрии наследуется признак «волосатые уши» (ген Y^{HEY}), проявляющийся как усиленное оволосение ушной раковины (схема 11), в противоположность норме – N, и одна из форм дегенерации сетчатки глаза:

$$\begin{array}{l} P: XX \times XY^{HEY} \\ G: X \downarrow X Y^{HEY} \\ F_1: 1 XX : 1 XY^{HEY} \end{array}$$

Схема 11. Голандрическое наследование

2.3.3. Генетический контроль половой дифференцировки

Для многих организмов характерен половой диморфизм, представляющий собой морфологические и физиологические различия между особями разного пола, но одного вида. Эти различия обнаруживаются еще в период эмбриогенеза на генном, хромосомном и гонадном уровнях, которые определяют формирование внутренних и наружных репродуктивных органов, составляющих первичные половые признаки и обеспечивающих организму процесс гаметогенеза и оплодотворения. Позднее, после рождения за счет продукции специфических половых гормонов формируются вторичные половые признаки [4, 8, 23, 28].

Генетическое определение пола основано на том, что в половых хромосомах расположены гены, ответственные за начальную дифференцировку репродуктивных органов. Однако значительная часть генов, контролирующих половое развитие, может локализоваться в аутосомах. В живой природе в большинстве случаев у животных встречается определение пола, зависящее от баланса ключевых генов.

Например, у мух-дрозофил пол определяется не наличием Y-хромосомы, а отношением числа X-хромосом к числу гаплоидных наборов аутосом. При отношении $2X/2A$, равном 1, особь развивается в самку, а при отношении $1X/2A$, равном $\frac{1}{2}$, – в самца. Поэтому мухи с двойным набором аутосом и одной X-хромосомой (без Y-хромосомы) обычно становятся стерильными самцами. Особи с двойным набором аутосом, двумя X-хромосомами и Y-хромосомой, развиваются в плодовитых самок.

Онтогенез репродуктивной системы млекопитающих основывается на двух последовательных событиях – детерминации пола и половой дифференцировке. Детерминация пола начинается с образования первичных половых клеток – гонцитов, которые выявляются уже на стадии двухнедельного эмбриона. По последним данным, гонциты отделяются от каудальной части эпибласта и под влиянием хемотаксических сигналов мигрируют через энтодерму желточного мешка в область половых валиков, являющихся зачатками гонад. Вплоть до 32-го дня эмбриогенеза гонциты делятся путем митоза, формируя пул будущих зародышевых клеток-сперматогониев или овогониев. Однако вопрос о происхождении первичных половых клеток до сих пор еще окончательно не решен.

Детерминация пола представляет собой процесс выбора мужского или женского пути развития, который обусловлен наличием каскадной активации генов эмбриона. Последующая дифференцировка пола направлена на формирование и специализацию гонад, наружных, внутренних репродуктивных органов и вторичных половых признаков.

Ведущую роль в детерминации пола человека играет главный мужской ген **SRY** при кариотипе эмбриона XY. Его продукт, тестис-детерминирующий фактор, запускает развитие по мужскому пути, включая гены дальнейшей дифференцировки пола. Именно поэтому особи с набором хромосом XY, XYY и XXY имеют семенники и другие мужские половые признаки. При транслокации локуса Yp11.3 на X-хромосому формируется мужской фенотип при женском кариотипе (46, XX). У таких мужчин будут наблюдаться различные пороки развития структур и функций репродуктивных органов. Таким образом, наличие Y-хромосомы и активного гена **SRY** определяет мужской гонадный пол.

До 6-недельного возраста зачатки гонад у эмбриона человека закладываются в виде парных складок мезонефроса и развиваются как бипотенциальные образования, одинаковые у ранних эмбрионов обоих полов. Зачатки гонад состоят из двух слоев клеток внешнего – кортекса и внутреннего – медуллы (рис. 5), при выборе мужского пути развития стимулируется развитие медуллы, клетки которой специализируются в клетки Лейдига, Сертоли и сперматогонии, определяя на 7-8-й неделе будущее формирование семенника [4, 8, 29].

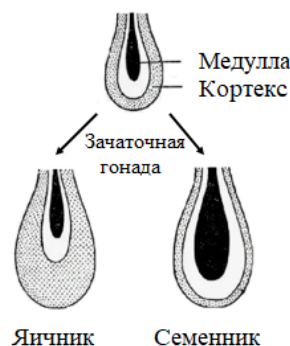


Рис. 5. Формирование гонад (половых желез) [28]

Одновременно между зачаточной гонадой и частью выделительной системы образуются два протока, мезонефральный по происхождению – вольфов проток и парамезонефральный – мюллеров канал. На 36-й день развития клетки Лейдига начинают выделять главный андрогенный стероидный гормон тестостерон, отвечающий за преобразование вольфова протока в семенные каналы и семявыносящие протоки мужских половых путей. Клетки Сертоли продуцируют антимюллеров гормон (АМН), проводящий к регрессу мюллеровых каналов у мужского пола. Ген, кодирующий структуру антимюллерова гормона (АМН), локализован в области 19p13.2-3 и активируется геном **SRY** на 7-й неделе развития, его экспрессия продолжается до пубертатного периода. Таким образом, зачаточная индифферентная половая железа превращается в зрелую мужскую гонаду – семенник. Формирование мужского фенотипа обеспечивают два вышеуказанных гормона: антимюллеров (АМН) и тестостерон (Т), под их влиянием образуются не только половые органы, но и вторичные мужские половые признаки. Важную роль в формировании мужских половых признаков играют не только сами андрогены (тестостерон, 5-дигидротестостерон, андросте-

нодион и эпиандростенодион), но и их общий вид рецептора, кодируемый геном **AR**, который локализован в области Xq11.

Отсутствие Y-хромосомы по умолчанию включает процесс формирования яичников, и развитие происходит по женскому типу. Поэтому особи с хромосомным набором XX, XO и XXX всегда развиваются как женский пол, имеют яичники и другие женские половые признаки.

Делеция гена **SRY** при мужском кариотипе (46,XY) тоже приводит к развитию по женскому типу и сопровождается дисгенезией гонад.

При кариотипе эмбриона XX в зачаточной гонаде стимулируется развитие кортекса, а не медуллы, что приводит к формированию женской половой железы – яичника из остатков тела первичной почки. Яичник начинает продуцировать женские половые гормоны эстрогены, которые взаимодействуют с рецепторами клеток-мишеней и активируют развитие репродуктивных органов. Так, при участии мюллеровых протоков развиваются внутренние женские половые органы: матка и фаллопиевы трубы, а вольфовы протоки подвергаются инволюции. В яичнике появляются примордиальные фолликулы, каждый из которых состоит из оогония, окруженного слоем фолликулярного эпителия. Они представляют собой резерв для будущих зрелых ооцитов (около 2 тыс.). Затем будут формироваться вторичные женские половые признаки. Важную роль в дифференцировке пола также играют не только эстрогены, но и их рецепторы. Однако при недостаточности мужских половых гормонов наружные половые органы формируются по женскому типу независимо от наличия или отсутствия эстрогенов.

Идентификация генов половой дифференцировки привела к пониманию того, что развитие пола контролируется множеством генов, образующих генную сеть. К наиболее изученным генам этой сети относятся гены **SRY**, **Ftz-F1**, **DAX-1**, **WT-1**, **SOX-2**, **SOX-3**, **SOX-9** и **SOX-10**. Эти гены кодируют транскрипционные факторы, каскадно активирующие другие гены и отвечающие за синтез половых гормонов и белковых рецепторов к ним. Они обеспечивают первичную и вторичную детерминацию пола [11, 29].

На X-хромосоме расположен один из ключевых генов для развития женского пола – **DAX** (dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenital, critical region on the X chromosome), локализованный на ее коротком плече (Xp21). Ген содержит два экзона и кодирует белок **DAX-1**, состоящий из 470 аминокислот, относящийся к суперсемейству ядерных рецепторов, необходимых для развития и яичников. Если особи с кариотипом 46,XY имеют удвоенную дозу гена **DAX**, то они развиваются по женскому типу (схема 12).

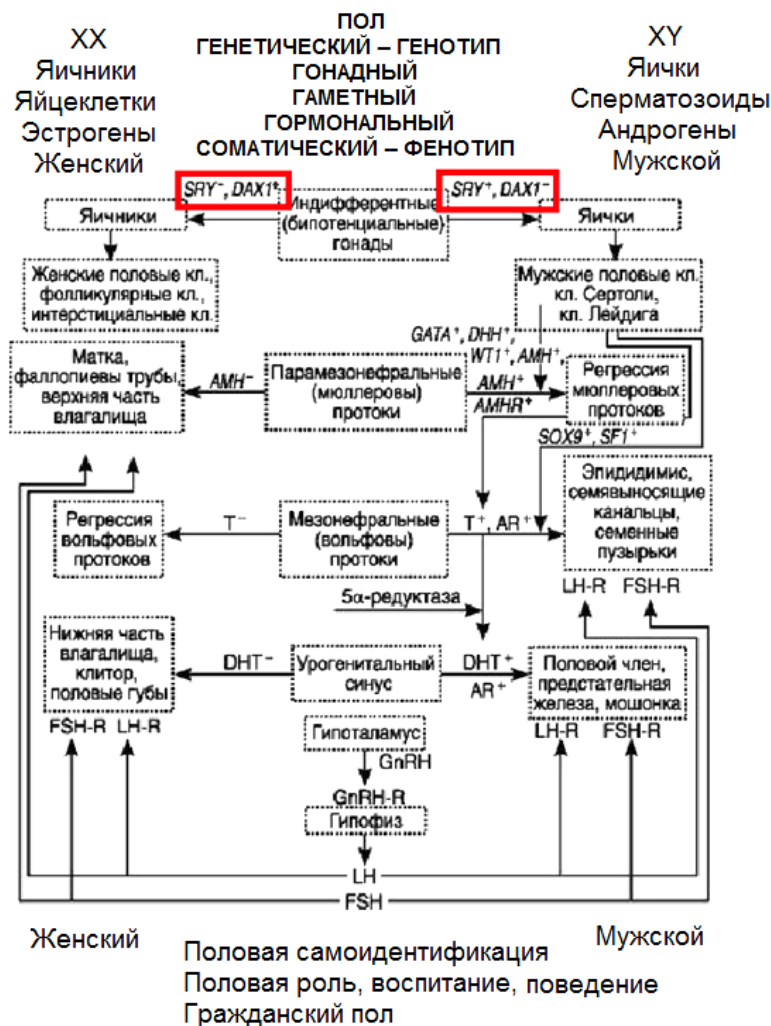


Схема 12. Уровни дифференцировки пола у человека

Мутации гена WT1 ассоциированы с развитием опухоли Вильмса, поражающей почки и гонады. Ген опухоли Вильмса (WT1) кодирует транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в закладке и дифференцировке почек и гонад. Мутации гена WT1 выявляются у пациентов с комплексом WAGR (опухоль Вильмса, аниридия, мочеполовая патоло-

гия, умственная отсталость), синдромом Дениса-Драша (ранняя почечная недостаточность, диффузный мезангиальный склероз, разная степень дисгенезии гонад, высокий риск опухоли Вильмса) и синдромом Фрейзера (Fraser syndrome). Последний характеризуется полностью женским фенотипом при кариотипе 46,XY.

Ген SOX9 локализован на длинном плече хромосомы 17 (17q24-q25). Он родственен гену SRY и также содержит HMG-гомеобокс (участок связывания с транскрипционными факторами). Его мутации вызывают кампомелическую дисплазию, проявляющуюся множественными аномалиями скелета и внутренних органов. Кроме того, мутации гена SOX9 приводят к XY-инверсии пола (больные с женским фенотипом и мужским кариотипом). У таких больных наружные гениталии развиты по женскому типу или имеют двойственное строение, а их гонады могут содержать единичные половые клетки, но чаще представлены стрик-структурами (соединительнотканными тяжами).

Дупликация гена SOX9 является причиной XX-реверсии пола, хотя и крайне редкой, которая, даже в отсутствие гена SRY, может вызвать дифференцировку гонады по мужскому типу и активировать продукцию антимюллерова гормона клетками Сертоли.

SRY-негативная XX-инверсия пола является генетически гетерогенной и может быть вызвана как микроструктурными перестройками хромосомы X и аутосом, в частности дупликациями локусов, содержащих гены-гомологи гена SRY (SOX3 и SOX9 – sex determining region Y-box 3, 9), так и точковыми мутациями генов, контролирующих дифференцировку гонад.

Транслокации гена SRY на X-хромосому или аутосом, которые возникают у одного из родителей, являются одной из причин реверсии пола у ребенка с 46,XX кариотипом [8, 11].

Гены, участвующие в дифференцировке гонад и онтогенезе половых органов: SRY, SOX9, DAX1, WT1, SF1, GATA4, DHH, DHT. Гены гормонов и рецепторов к ним: FSH (фолликулостимулирующий гормон), LH (лютеинизирующий гормон), AMH (антимюллеров гормон), AMHR (ген рецептора AMHR), AR (ген андрогенного рецептора), GnRH (ген гонадотропин-рилизинг-гормона), GnRH-R (ген рецептора GnRH), LH-R (ген рецептора LH), FSH-R (ген рецептора FSH). Знаки: «-» и «+» обозначают отсутствие и наличие эффекта (по Черных В.Б. и Курило Л.Ф., 2001) [29].

Детерминация и дифференцировка пола человека происходит постепенно на нескольких уровнях развития организма, среди которых обычно выделяют следующие:

Таблица 4

Гены дифференцировки пола и связанные с ними нарушения

Ген, локус; белок, функции	Мутации	Клинические проявления
<i>SRY</i> , <i>Yp11.3</i> ; транскрипционный фактор с ДНК-связывающим HMG-боксом; трансактивируется геном <i>WT1</i>	Делеции, мутации в HMG-боксе	Реверсия пола, XY-женщины с дисгенезией гонад, 50%-ная вероятность опухолей гонад
	Мозаицизм	Гермафродитизм, реверсия пола с частичным сохранением функции яичников
	Мутации <i>de novo</i>	XY-женщины без тестикулярной феминизации
	Транслокации <i>Yp11.3</i> на X-хромосому	XX-мужчины, иногда с неполной маскулинизацией за счет эффекта положения
<i>SF1</i> , <i>9q33</i> ; стероидогенный фактор 1, ядерный рецептор, вовлеченный в стероидогенез и дифференцировку гонад, трансактивируется геном <i>WT1</i> на стадии недифференцированных гонад и трансактивирует ген <i>DAX1</i>	Доминантные мутации	При мужском кариотипе реверсия пола, XY-женщины с дисгенезией гонад и иногда с первичной недостаточностью надпочечников, высокая вероятность опухолей гонад
		При женском кариотипе 46,XX – адренокортикотропная недостаточность без дефектов яичников
<i>DAX1</i> , <i>Xp21.3-p21.2</i> ; ядерный рецептор с новым ДНК-связывающим доменом	Нонсенс-мутации и делеции со сдвигом рамки считывания	Врожденная гипоплазия надпочечников у мальчиков в сочетании с гипогонадотропным гипогонадизмом
<i>WT1</i> , <i>11p13</i> ; транскрипционный фактор, участвующий в морфогенезе мочеполовой системы и гонад на ранней бипотенциальной стадии, активирует гены <i>SRY</i> и <i>SF1</i> ; супрессор опухолей	Доминантные мутации	Опухоль Вильмса (почек), а также наследственные синдромы (Денис-Драш, Фрайзера и др.), в структуре которых имеются генитальные аномалии (реверсия пола при кариотипе 46, XY, псевдогермафродитизм), почечная недостаточность и опухоли Вильмса
<i>SOX9</i> , <i>17q24.3-q25.1</i> ; транскрипционный фактор с ДНК-связывающим HMG-боксом; его трансактивация геном <i>SRY</i> необходима для образования яичек из недифференцированных половых гонад;	Доминантные мутации с преждевременной терминацией трансляции или затрагивающие ДНК-связывающий домен	Кампомелическая дисплазия (нанизм с резким искривлением конечностей); у мужчин часто наблюдаются варьирующие по степени тяжести порки развития вторичных половых признаков вплоть до полной реверсии пола

1. Генетический уровень (генный и хромосомный) определяется набором половых хромосом и их сочетанием XX или XY, балансом и активацией генов, локализованных на этих хромосомах. Это этап детерминации пола.

2. Гонадный уровень дифференцировки определяется формированием морфогенетической структуры гонад – семенников и яичников.

3. Гормональный уровень определяется образованием мужских и женских половых гормонов, направляющих дальнейшее развитие первичных и вторичных половых признаков.

4. Гаметный уровень определяется формированием полноценных мужских или женских гамет – сперматозоидов и яйцеклеток.

5. Соматический уровень определяется формированием антропометрических и морфологических особенностей строения гениталий и вторичных половых признаков.

6. Психический уровень определяется половой дифференцировкой мозга, приводящей к самоидентификации особей и формированию биологического поведения, соответствующего полу. К 12-20-й неделе эмбриогенеза дифференцируется гипоталамус, в котором формируются два нервных центра – тонический и циклический (характерный только для женского пола). Эти центры выделяют нейrogормоны, определяющие поведенческие реакции [8, 33].

7. Социальный уровень определяется воспитанием индивида в семье и обществе, его осознанием своей роли и социальным поведением.

8. Гражданский уровень регистрируется при выдаче паспорта.

Нарушение генетического контроля любого из первых шести уровней половой дифференцировки может приводить к снижению репродуктивной функции. Нарушение формирования пола (от англ. – disorders of sex development (DSDs)) сопровождается клиническими проявлениями несоответствия между генетическим, гонадным и фенотипическим полом ребенка. Частота данного состояния составляет 1 случай на 2000 живорожденных детей. В основе нарушений формирования пола могут лежать как структурные и числовые изменения хромосомного набора, так и генные мутации.

В таблице 4 представлена краткая характеристика некоторых наследственных заболеваний, обусловленных нарушением первичной половой дифференцировки.

Продолжение таблицы 1

Ген, локус; белок, функции	Мутации	Клинические проявления
ранний тестис-специфический маркер; трансктивирует ген COL2A1		
AMH, 19p13.2-3; антимюллеров гормон, трансктивируется геном SRY на 7-й неделе беременности	Рецессивные мутации с преждевременной терминацией трансляции	Синдром незаращения мюллеровых протоков – мужской псевдогермафродитизм (при наличии мужских половых органов – крипторхизм, паховые грыжи, фаллопиевы трубы в паховом канале, в некоторых случаях диагностируются зачатки матки)
AMHR2, 12q13; рецептор антимюллерова гормона	Рецессивные инактивирующие мутации	Ассоциация с некоторыми проявлениями поликистоза яичников (уровнем андрогенов, отбором фолликулов)
	Полиморфные аллели в генах AMH и AMHR2	
AR, Xq11; андрогеновый рецептор	Рецессивные мутации	Синдром тестикулярной феминизации при кариотипе 46,XY – ложный гермафродитизм, женское строение наружных половых органов при отсутствии яичников и матки, но при наличии яичек
DHH; ген сегментной полярности Desert hedgehog		Дизгенезия гонад XY-типа
FSHR, 2p21-p16; рецептор фолликулостимулирующего гормона	Рецессивные мутации	Гипергонадотропная дисгенезия яичников при нормальном 46, XX-кариотипе в сочетании с тяжелым остеопорозом и др. аномалиями (дизгенезия яичников 1 типа, аутосомно-рецессивная)
BMP15, Xp11.2; костный морфогенетический белок 15, участвующий в регуляции фолликулогенеза	Доминантные мутации	Гипергонадотропная недостаточность яичников, обусловленная дизгенезией яичников (дизгенезия яичников 2 типа, X-сцепленная)
SRA2, 9p24; аутосомно-доминантный тестис-детерминирующий фактор	Делеции и транслокации 9p24	При женском кариотипе истинный гермафродитизм или реверсия пола (46,XX-мужчины)
AZF, Yq11.2; район локализации нескольких генов, участвующих в регуляции сперматогенеза (факторов азооспермии)	Делеции	Сперматогенная недостаточность, необструктивная, Y-сцепленная (идиопатическая азооспермия или тяжелая олигоспермия)

Выше перечислены только ключевые гены первичной половой дифференцировки. На самом деле количество генов, участвующих в контроле развития репродуктивной системы, очень велико: для яичка – более 1200, для яичника – более 500, для матки – более 1800 и для молочных желез – около 700. Функциональные взаимоотношения между этими генами определяют особенности репродуктивной системы в целом, а нарушения их работы ассоциированы с развитием наследственных заболеваний, затрагивающих половую сферу.

2.3.4. Инактивация X-хромосом

В 1961 г. французская исследовательница М. Лайон выдвинула гипотезу о том, что у особей женского пола одна из X-хромосом инактивируется, поэтому процесс инактивации X-хромосомы назвали **лайонизацией**. В разных клетках случайной инактивации могут подвергаться X-хромосомы отцовского или материнского происхождения. При анализе женского кариотипа инактивированная X-хромосома выглядит в виде хорошо окрашенной компактной глыбки хроматина, расположенной под ядерной оболочкой. Эту структуру называют **половой хроматин**, или **тельце Барра** (рис. 6). Его обнаружение является самым простым способом цитогенетической идентификации половой принадлежности организма или биологического материала. Инактивация X-хромосомы достигается путем ее суперспирализации, что приводит к невозможности транскрипции генов и выключает последние [8, 14].

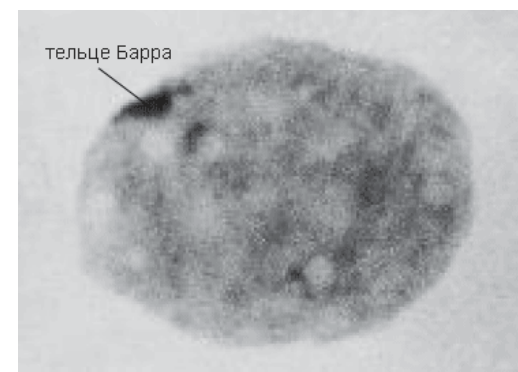


Рис. 6. Тельце Барра в ядрах клеток слизистой оболочки ротовой полости человека (<https://images.app.goo.gl/4UGttwa9LERP8mAA>)

В X-хромосоме идентифицировано более 1000 генов (рис. 7), а в Y-хромосоме – немногим более 100 генов, поэтому инактивация одной из X-хромосом приводит к уравниванию дозы работающих генов у мужчин и женщин. Такое явление называют эффектом **дозовой компенсации**.



Рис. 7. Генетическая карта X-хромосомы человека и ассоциированных с генами наследственных болезней (www.ebio.ru)

Наследование, определяемое генами X-хромосомы, имеет свои особенности у человека и других млекопитающих, так как в соматических клетках особей женского пола происходит случайная инактивация одной из двух X-хромосом. Этот процесс является вероятностным, по этой причине женщины, гетерозиготные по генам, сцепленным с X-хромосомой

($X^A X^a$), являются естественными фенотипическими мозаиками, в разных клетках их тела работает либо нормальный доминантный аллель **A**, либо рецессивный – **a**. Примером таких мозаиков являются «черепаховые» кошки, которые являются гетерозиготными по аллелям черной и рыжей (коричневой) окраски шерсти. Они имеют окрас с черными и коричневыми пятнами, расположенными случайным образом. Аналогичные мозаики известны и у человека, к ним относят женщин, гетерозиготных по рецессивному аллелю, вызывающему недоразвитие потовых желез. На их теле на фоне нормальной кожи имеются отдельные ее участки без потовых желез. Эффект инактивации одной из X-хромосом в соматических клетках, в частности, приводит к тому, что женщины, гетерозиготные по аллели гемофилии, могут страдать несвертываемостью крови. Известно, что у 17% женщин возможна неслучайная инактивация одной определенной X-хромосомы во всех клетках организма, что имеет значение при фенотипическом проявлении рецессивного патологического аллеля у гетерозиготных носительниц.

Инактивация X-хромосомы (англ. X-inactivation, lyonization) считается эпигенетическим процессом, в результате которого во время раннего эмбрионального развития одна из двух копий X-хромосом, представленных в клетках самок млекопитающих, становится транскрипционно молчащей, или неактивной, формируя факультативный гетерохроматин [8].

На стадии двух- или четырёхклеточного зародыша мыши сначала происходит инактивация отцовской X-хромосомы, затем на стадии ранней бластоцисты в клетках ВКМ (внутренней клеточной массы) обе X-хромосомы становятся активными, а перед гастрულიей происходит новая случайная и независимая друг от друга инактивация одной из двух X-хромосом. Причем инактивация X-хромосомы будет сохраняться во всех клетках ранней стадии развития зародыша и во всех соматических клетках-потомках, но снимется в клетках зародышевого пути самки, поэтому все ее ооциты будут содержать две активные X-хромосомы.

Показано, что на X-хромосомах присутствует специальный локус ХИС, называемый центром инактивации X-хромосомы, который содержит структурный ген-Xist и регуляторные элементы ХИС (от англ. X inactivation center) (рис. 8). Транслокация центра ХИС на любую аутоому приводит к ее инактивации, в то время как X-хромосомы, не имеющие ХИС, остаются активными.



Рис. 8. Модель инактивации X-хромосомы (Vico, Bachtrog, 2009)

Центр XIC содержит сайты связывания регуляторных белков и может читаться в разных направлениях по-разному, образуя продукты: Xist и Tsix РНК, которые не транслируются в белок. Обе РНК относятся к классу длинных некодирующих (днРНК). Xist-РНК взаимодействует с X-хромосомой, опосредуя ее специфическую инактивацию. Сайленсинг генов инактивированной хромосомы начинается вскоре после того, как хромосома становится «одетой» Xist-транскриптом. При делеции центра XIC X-хромосомы не могут быть инактивированы [35].

Tsix-РНК является антисмысловой к Xist-РНК, поскольку транскрибируется с ДНК того же центра XIC, но в противоположном или антипараллельном направлении цепи. Tsix-РНК является негативным регулятором синтеза Xist-РНК. Если с X-хромосомы Tsix-РНК не экспрессируется, то повышается уровень экспрессии Xist-РНК, что приводит к наиболее частой инактивации такой хромосомы.

2.3.5. Генетические карты

Создание генетических или геновых карт дает возможность ответить на главный вопрос о вовлеченности генов в формирование отдельных признаков организма и помогает понять законы дифференцировки клеток, органов и тканей.

Генетические карты отражают расположение генов и расстояние между ними на хромосомах. На таких картах принято указывать положение

центромера, теломера, участков гетерохроматина и других хромосомных маркеров. Возможность построения карт генов обусловлена линейным характером и постоянным местоположением генов в хромосомах. Карты генов являются видовым признаком, то есть каждый вид характеризуется своим расположением генов [11, 19].

Для построения карт генов используется классический генетический анализ, или **анализ наследования признаков** в нескольких поколениях. Признаки, контролируемые генами, локализованными в разных хромосомах, наследуются независимо друг от друга, так как в процессе мейоза происходит независимое расхождение негомолотичных хромосом в разные гаметы. При локализации генов в одной хромосоме (сцеплении) они чаще всего наследуются вместе. Новые комбинации родительских аллелей могут возникать в том случае, если между генами происходит кроссинговер. Частота этого события, как было сказано ранее, является мерой расстояния между генами, исчисляемого в сантиморганах.

На первом этапе генетического анализа проводят скрещивания между мутантными особями двух разных генетических линий и определяют, зависимо или независимо комбинируются признаки в поколениях, т.е. сцеплены ли соответствующие гены. Таким образом, выявляют группы сцепления и определяют расстояния между генами.

На следующем этапе соотносят **группы сцепления** с конкретными хромосомами. В этом случае эффективным оказалось использование мутантных линий, несущих небольшие структурные перестройки – делеции, индуцированные путем облучения или действием других мутагенов. Если после облучения гетерозиготного организма доминантный признак исчезает, то это означает, что соответствующий ген локализован в делетированной хромосоме.

В настоящее время подробные генетические карты построены для многих экспериментальных объектов (бактерий, дрожжей, многих растений, дрозофилы, мыши и т.д.). У человека не возможен гибридологический анализ, поскольку браки между людьми не заключаются по желанию ученых. Поэтому первые работы по картированию генов человека были основаны на **анализе родословных**. Прежде всего, выясняли сцепление картируемого гена с X-хромосомой или аутосомой. Затем устанавливали сцепление гена с другими генами, локализованными в той же хромосоме, и строили генетические карты. Точность такого метода ограничивалась размерами родословных [11, 19].

Первый ген человека (гена цветовой слепоты) был картирован на X-хромосоме в 1911 г., а первый аутосомный – в 1968 г. К концу XX столе-

тия в последнем издании каталога генов человека В. Мак-Кьюсика картировано около 7000 менделирующих генов и более 60000 маркерных ДНК-последовательностей. Такой значительный прогресс в картировании генов человека обусловлен созданием новых биологических технологий, например гибридизация соматически клеток.

Техника соматической гибридизации основана на экспериментальном получении межвидовых клеточных гибридов. Гибридные клоны создают путем искусственного слияния совместно культивируемых соматических клеток человека и клеток разных видов грызунов или насекомых – китайского хомячка, мыши, крысы, комара. Дальнейшее культивирование таких соматических гибридов сопровождается спонтанной утратой хромосом человека. Потеря определенной хромосомы коррелирует с исчезновением экспрессии картируемого гена, что свидетельствует о хромосомной принадлежности этого гена. В результате этих экспериментов были созданы панели гибридных клеточных клонов, содержащих всего одну или несколько хромосом человека в окружении хромосом другого вида. Обнаружение в этих гибридных клонах продуктов картируемых генов – белков или специфических мРНК также позволяет однозначно определять хромосомную принадлежность соответствующих генов. Таким образом, с помощью метода гибридизации соматических клеток удалось локализовать более 250 аутосомных генов человека [11, 19].

В центре по **изучению полиморфизма человека** (СЕРН, Париж) была создана уникальная коллекция перевиваемых клеточных культур от лиц, имеющих многоступенчатые и многочисленные родословные. Такие СЕРН-коллекции родословных представляют собой идеальные системы для генетического анализа наследственных признаков. В результате их исследования определены генотипы членов СЕРН-семей одновременно по тысячам полиморфных локусов и построены соответствующие генетические карты. Кроме того, совместными усилиями многих лабораторий мира были созданы банки клеточных культур, полученных от членов наиболее информативных семей, в которых наблюдается сегрегация по различным наследственным признакам, в том числе по моногенным заболеваниям. Таким образом, во многих случаях удалось преодолеть ограничения, связанные с недостатком у человека обширных информативных родословных.

В начале 70-х годов прошлого столетия были разработаны методы дифференциального окрашивания хромосом, которые произвели революцию в цитогенетике (рис. 9).

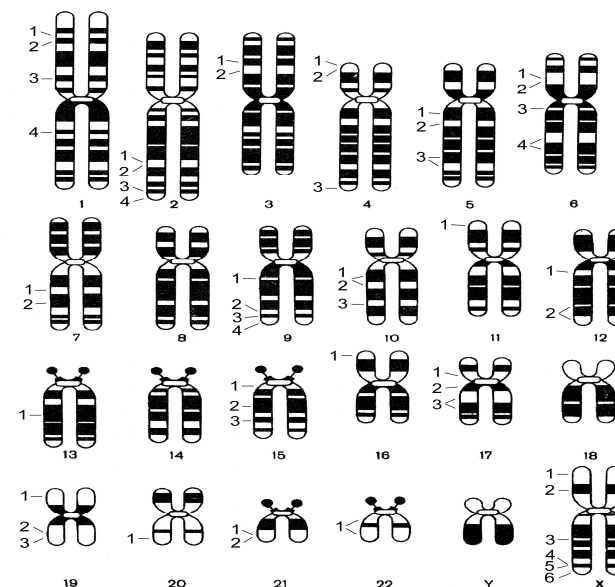


Рис. 9. Схема дифференциального окрашивания хромосом (<https://studfile.net/preview/5509979/page/18/>)

На прометафазных хромосомах удастся идентифицировать 2500-3000 полос или бэндов, причем величина небольших дисков соответствует примерно 1 сМ на цитогенетических картах или 1 миллиону п.о. на физических картах ДНК. При этом появилась возможность прямого картирования ДНК на хромосомных препаратах методом гибридизации *in situ*. Основу метода составляет гибридизация геномной ДНК целых хромосом с мечеными ДНК-зондами. Источником последних могут быть клонированные фрагменты геномной ДНК, выделенные из области локализации гена, к-ДНК (комплементарные ДНК, синтезированные в ходе обратной транскрипции по матрице мРНК) или анонимные ДНК неизвестной природы. Расшифровка генома человека позволяет картировать гены без выявления функции его продукта. Однако можно найти сцепленный с проявлением патологического признака генетический маркер, который помогает выявить ген, ответственный за патологический признак (косвенная диагностика). Благодаря проекту «Геном человека» секвенированы все человеческие хромосомы, и поэтому представляется возможным напрямую идентифицировать гены путем поиска кодирующих последовательностей нуклеотидов.

Локализация гена в значительной степени определяется присутствием по обе стороны от него фланкирующих генетических маркеров, в качестве которых могут быть использованы любые картированные элементы генома, включая другие гены, полиморфные сайты рестрикции, гипервариабельные сателлитные повторы. Например, к высокополиморфным маркерам, перекрывающим весь геном и равномерно распределенным по всем хромосомам, относится динуклеотидный (CA)_n-повтор, в котором **n** обычно варьирует от 5 до 50. Такие динуклеотидные (сателлитные) повторы используются в судебно-медицинской экспертизе для установления отцовства и идентификации личности.

III. ИЗМЕНЧИВОСТЬ

С давних времен людей интриговало противоречивое свойство живых организмов передавать свои признаки в ряду поколений только частично, а не в полном объеме, при этом новый организм всегда имел свои индивидуальные особенности, отличные от родителей. Поскольку передача признаков от родителей к потомкам базируется на двух фундаментальных свойствах живых организмов – наследственности и изменчивости, то именно они обеспечивают возможность организма существовать в различных структурных или функциональных состояниях. Поэтому под **наследственностью** понимают способность потомков воспроизводить в своем развитии признаки предков, а под **изменчивостью** – способность потомков различаться вопреки общему происхождению [1, 13, 14].

Изменчивость можно определить как способность живых организмов приобретать новые признаки и свойства с течением времени. Согласно современной синтетической теории эволюции сегодня доказано, что изменчивость является материалом или эволюционным «сырьем» для действия естественного отбора.

С генетической точки зрения принято выделять три вида изменчивости: **генотипическую, модификационную и эпигенетическую**.

3.1. Генотипическая изменчивость

Генотипическая изменчивость обусловлена изменениями генетического материала, которые приводят к появлению новых генотипов. Последние могут возникать за счет рекомбинации аллелей генов (комбинативная изменчивость) или за счет мутаций генов (мутационная изменчивость).

В основе комбинативных изменений лежат новые сочетания уже существующих аллелей одного или разных генов. В процессе полового размножения организмы способны перетасовывать аллели генов в генотипе и, следовательно, признаки в фенотипе. Источником новых комбинаций генов являются: **кроссинговер, независимое расхождение** негомологичных хромосом в анафазе мейоза I, **случайная встреча гамет** при оплодотворении и **новые сочетания аллелей** взаимодействующих генов в системе генных сетей. Благодаря комбинативной изменчивости у потомков могут накапливаться не только полезные, но и вредные рецессивные мутации, поэтому в каждом поколении у здоровых родителей могут рождаться дети, страдающие рецессивными наследственными заболеваниями.

Комбинирование родительских генов у потомков значительно увеличивает разнообразие особей в популяции и повышает ее адаптивные возможности, однако новые комбинации аллелей генов довольно легко распадаются в последующих поколениях.

При бесполом размножении потомки получают идентичные копии генома от одного родителя, что понижает генетическое разнообразие популяции и, как следствие, резко уменьшаются ее адаптивные способности к меняющимся условиям среды.

В пределах генотипа и системы генных сетей могут происходить новые качественные или количественные изменения генетической информации, называемые **мутации** (от лат. «mutation» – изменение, перемена). Мутации можно определить как редкие изменения генетического материала, вызванные случайными причинами.

Термин «мутация» в генетике был введен голландским ботаником Г. де Фризом в 1901 г., хотя первые представления о таких изменениях были сформулированы русским ботаником С.И. Коржинским в 1899 г. Поскольку в начале XX в. природа наследственного материала еще не была известна, а «вещество наследственности» только искали, то большинство ученых склонялось к мнению о том, что нуклеиновые кислоты не имеют отношения к передаче наследственной информации, так как они слишком однообразно и монотонно устроены, всего из четырёх типов блоков. Поэтому Г. де Фриз определял мутацию как скачкообразное прерывистое изменение наследственного признака. Вид генотипической изменчивости, сопровождающийся возникновением мутации, определяют как **мутационную изменчивость**. По масштабам изменений выделяют **генные, хромосомные и геномные мутации**.

3.1.1. Генные мутации

Генные мутации представляют собой изменения последовательности нуклеотидов в пределах одного гена, которые приводят к появлению новых аллелей гена. Каждый ген характеризуется определенным уровнем изменчивости и, следовательно, наличием вариантов аллелей, различающихся по набору нуклеотидов. Принято выделять несколько вариантов аллелей: нормальные, мутантные, полиморфные и летальные аллели.

Нормальными аллелями, или аллелями дикого типа, называют аллели не вызывающие изменения работы генов и обеспечивающие нормальный фенотип. Они достаточно широко распространены в популяциях и обычно доминантны, продукт этих аллелей имеет нормальную структуру и функцию. Их также называют стандартными, поскольку с ними сравнивают другие аллели, возникающие в результате мутаций [8, 11, 12].

Варианты нормальных аллелей называют генетическим полиморфизмом, или **полиморфными аллелями**. Мутантные же аллели кодируют измененный или аномальный продукт гена, у которого нарушены или функции, или количество (вследствие изменения генной экспрессии). Утрата функции генного продукта обычно приводит и к изменению фенотипа, например, к патологическому признаку.

Сочетания нормальных и мутантных аллелей различных генов определяют индивидуальную наследственную конституцию, или генетический ландшафт каждого человека, образуя обширные взаимодействующие генные сети.

Минимальными генными изменениями являются **замены** одной пары нуклеотидов ДНК на другую (качественное изменение) и **вставки (или выпадения)** пары нуклеотидов (количественное изменение). Такие изменения называют точковыми мутациями, которые могут проявляться в фенотипе по-разному.

Вставки и выпадения нуклеотидов изменяют смысловое значение всех последующих кодонов, что приводит, соответственно, к изменению смысла генетической информации и к протяженным изменениям последовательности аминокислот в белке. Как правило, подобные изменения приводят к полной потере функции белка. Вставки или выпадения одного или нескольких нуклеотидов числом, не кратным трем, приводят к появлению фреймшифт-мутаций (**frameshift**), или мутаций сдвига рамки считывания (рис. 10). Их возникновение связано с непрерывностью, как свойством генетического кода [11, 14].

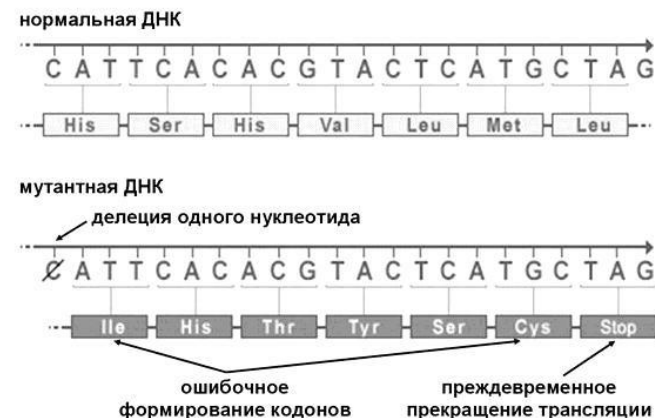


Рис. 10. Делеция со сдвигом рамки считывания (<http://medgen.genetics.utah.edu/>)

Замены пар нуклеотидов могут приводить к замене одной аминокислоты в полипептиде, и тогда функция белка будет зависеть от структуры аминокислоты и места ее замены в молекуле полипептида. Как правило, такие замены в разной степени изменяют функцию белка от незначительного нарушения функции до полной ее потери.

Замены нуклеотидов иногда не вызывают изменений последовательности аминокислот в кодируемом геном полипептиде, что обусловлено вырожденностью, или избыточностью генетического кода, т.е. кодированием одной аминокислоты более чем одним триплетом. В результате возникают полиморфные варианты нормальных аллелей гена.

Мутантные аллели могут иметь различное фенотипическое проявление: приводить к потере функции гена (**loss of function**), к изменению свойств продукта гена белка (**gain of function**), к количественным изменениям РНК или белка:

- мутации с потерей функции (**LOF – loss-of-function**) чаще всего являются рецессивными мутациями в генах, кодирующих ферменты, обычно сопровождаются нарушениями обмена веществ. LOF-мутации приводят к синтезу дефектного белка, который не имеет активности. Например, в гене I, кодирующем галактозилтрансферазу, есть LOF-мутация, приводящая к возникновению аллеля I^0 , и GOF-мутация, к которой, вероятно, относится аллель I^B , поскольку I^A считают предковым аллелем [11, 14];

- мутации с приобретением новых функций (**GOF – gain-of-function mutations**) приводят к приобретению белком новых функций или усиле-

нию существующих. В гене для белка p53 есть разные типы мутаций. При потере функции этот белок перестает связываться с генами мишенями, так как изменяется его ДНК-связывающий домен. При появлении GOF-мутаций p53 активирует новые гены, например гены для гистоновых ацетилаз, и у носителей таких мутаций раковые опухоли возникают раньше.

Рассмотрим характеристику видов генных миссенс, нонсенс, сеймсенс и сплайсинговых мутаций.

а) **Миссенс-мутации**, или несинонимичные замены представлены однонуклеотидными заменами в кодирующей части гена, что приводит к замене аминокислоты в белке (рис. 11). Эффект миссенс-мутации на функции белка зависит от положения аминокислоты в полипептидной цепи (в активном центре фермента или на периферии), а также от того, на какую именно аминокислоту произошла замена – на подобную (нейтральную, кислую, гидрофобную) или другую. Пятьдесят процентов больных с моногенными наследственными болезнями имеют миссенс-мутации. Например, больные с серповидноклеточной анемией имеют замену триплетов GAA или GAG, кодирующих глутаминовую кислоту в шестом положении β-глобиновой цепи на GUA или GUG (валин). Около 1000 различных миссенс-мутаций идентифицировано в гене транспортного белка при муковисцидозе, хотя в европейских и северо-американских популяциях у больных чаще всего обнаруживается специфическая мутация – делеция трех нуклеотидов в 10-м экзоне гена, сопровождающаяся отсутствием одной аминокислоты – фенилаланина в 508-й позиции соответствующего белка (delF508). Мутации, подобные delF508, встречающиеся с высокими частотами в определенных популяциях или этнических группах, называются мажорными [11, 23].

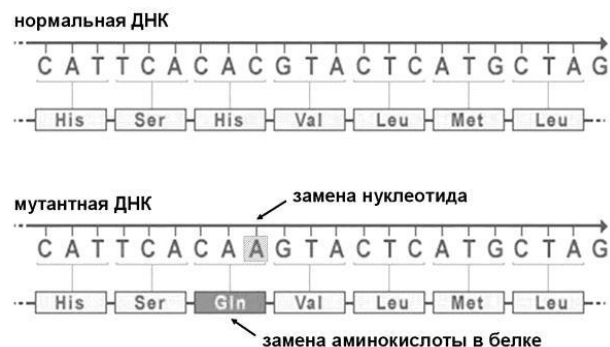


Рис. 11. Миссенс-мутация (<http://medgen.genetics.utah.edu/>)

б) **Нонсенс-мутации** приводят к появлению преждевременного стоп кодона и к остановке синтеза белка, или обрыву полипептидной цепи, что, как правило, нарушает структуру и функцию белка (рис. 12). Нонсенс-мутации встречаются у 50% больных при аниридии, а также являются наиболее частотным типом генетических нарушений при миопатии Дюшенна–Беккера, при синдроме Гурлера (мукополисахаридозе I типа), фукозидозе, аутосомно-рецессивных вариантах синдрома Альпорта (нефропатия в сочетании с дефектами слуха), атрофическом буллёзном эпидермоллизе, синдроме Элерса–Данло VI и VII типов.

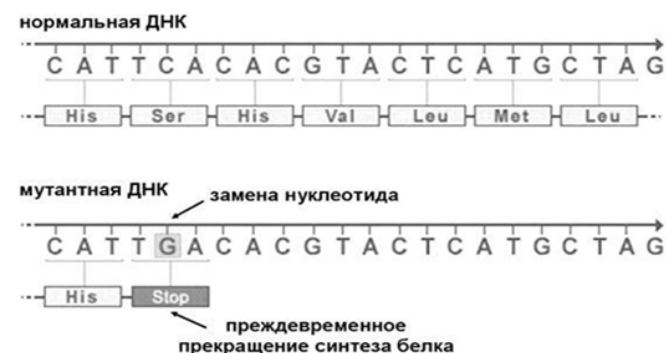


Рис. 12. Нонсенс-мутация (<http://medgen.genetics.utah.edu/>)

в) **Сеймсенс-мутация**, или синонимичная замена нуклеотида, не приводит к замене аминокислоты, что обусловлено вырожденностью генетического кода. Например, триплеты GGG, GGC, GGU и GGA кодируют одну и ту же аминокислоту – глицин. Замена третьего нуклеотида в кодоне не изменит кодируемой аминокислоты. Синонимичные замены обычно являются нейтральными мутациями и не проявляются в фенотипе. Однако известны редкие случаи фенотипического проявления сеймсенс-мутаций, которые могут быть связаны: с появлением нового **сайта сплайсинга**; изменением вторичной (третичной структуры) иРНК, нарушением ее взаимодействия со связывающими белками и уменьшением стабильности; изменением скорости трансляции из-за неодинаковой доступности разных тРНК, что оказывает влияние на фолдинг белка; появлением сайта связывания микроРНК (рис. 13).

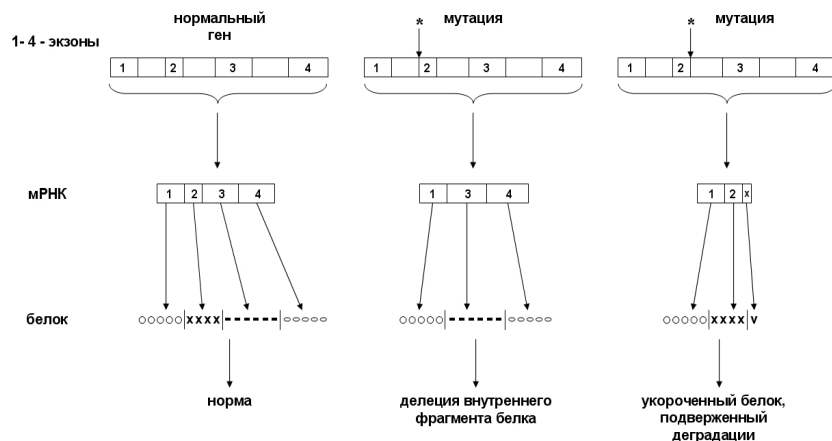


Рис. 13. Сеймсенс-мутация сплайсинга (<http://medgen.genetics.utah.edu/>)

Одна из тяжелых наследственных болезней детская прогерия, или синдром Хатчинсона–Гилфорда, вызвана сеймсенс-мутацией в гене ламина А. Внутри 11 экзона этого гена возникает новый сайт сплайсинга, что приводит к появлению аномальной формы белка ламина А, который называется прогерин. При нарушении сплайсинга из иРНК вырезается не только интрон, но и 11-й экзон, в результате чего прогерин оказывается более коротким по сравнению с нормальным ламином А [12, 17].

Результатом сплайсинговых мутаций могут быть и тяжелые, и относительно легкие патологические состояния. Так, синдром Шейе, как более мягкая по сравнению с синдромом Гурлера клиническая форма мукополисахаридоза I типа, обусловлен преимущественно сплайсинговыми мутациями того же гена. Нарушения сплайсинга являются частым типом мутаций при различных генетических вариантах множественной эпифизарной дисплазии, классических формах синдрома Элерса–Данло I и II типов, синдактилии II типа, синдроме Шварца–Джампеля – скелетной дисплазии, сочетающейся с миотонической миопатией и блефарофимозом, а также при ряде других наследственных заболеваний. Сплайсинговые мутации сгруппированы в определенном районе гена фибриллина, ответственного за синдром Марфана.

Фенотипическим проявлением обладают мутации, которые происходят внутри структурных генов, в их инициаторах, энхансерах и сайленсерах. Точковые мутации, происходящие вне названных районов, не проявляются в фенотипе.

3.1.2. Классификация мутаций

Классификация мутаций очень разнообразна и зависит, в основном, от причины и места их возникновения или от степени проявления, поэтому принято выделять следующие классы мутаций:

– **доминантные, рецессивные, полудоминантные** мутации – в зависимости от степени проявления в гетерозиготе;

– **генеративные и соматические** мутации – в зависимости от возможности наследования. Генеративные мутации, возникающие в клетках зародышевого пути, передаются по наследству, а соматические, возникающие во всех остальных клетках тела, обычно не наследуются, за исключением случаев бесполого размножения. У человека соматические мутации могут быть причинами онкологических заболеваний и старения организма. Частота соматических мутаций примерно одинакова в разных тканях, но зависит от возраста [8, 11, 12, 14]. Скорость мутирования в митохондриальной ДНК в 1000 раз больше, чем в ядерной, поэтому повреждение митохондрий вносят такой большой вклад в старение;

– **ядерные и цитоплазматические** мутации – в зависимости от локализации в клетке. Цитоплазматические мутации возникают в ДНК митохондрий и хлоропластов;

– **аутосомные и сцепленные с полом** мутации – в зависимости от локализации в кариотипе. Сцепленные с полом мутации возникают в половых хромосомах;

– **прямые и обратные** мутации – в зависимости от направления. Мутации, приводящие к переходу от состояния дикого типа к новому состоянию, называют прямыми, а от мутантного состояния к норме – обратными. Истинно обратные мутации – это повторные изменения в том же месте того же гена. Большинство мутаций, возвращающих фенотип к дикому типу, являются супрессорными, т.е. возникающими в других местах генома;

– **вредные, полезные, нейтральные** мутации – в зависимости от влияния на жизнеспособность организма;

– **спонтанные и индуцированные** мутации – в зависимости от способа возникновения. Спонтанные мутации происходят самопроизвольно и достаточно редко, со средней частотой возникновения, колеблющейся в пределах 10^{-8} – 10^{-9} на ген за одно поколение. Большинство мутаций в гомозиготном состоянии оказывают неблагоприятный эффект на жизнеспособность или даже оказываются летальными, тем не менее некоторые из них в гетерозиготном состоянии присутствуют в популяциях в доста-

точно высоких концентрациях. Причинами спонтанных генных мутаций обычно являются ошибки «трех Р»: репликации, репарации и рекомбинации. Эти матричные процессы контролируются генами поддержания стабильности клеточного генома – MLH1, MSH2, BRCA, PMS1, нарушение экспрессии которых повышает уровень спонтанных мутаций. Хотя процесс репликации протекает в клетках с высокой точностью, но возможны два типа ошибок работы ферментов матричных процессов: неправильное включение нуклеотидов в процессе синтеза дочерней цепи ДНК и проскальзывание нуклеотидов по цепи ДНК. Ошибочная последовательность нуклеотидов в матричной цепи может быть обусловлена неправильной работой ферментов репарации, а также ферментов рекомбинации за счет внутригенного кроссинговера. Проскальзывание по цепи особенно часто происходит при репликации tandemных коротких повторов и приводит к увеличению их числа на ДНК. Следствием такого «проскальзывания» является возникновение **динамических мутаций**, обусловленных увеличением числа тринуклеотидных повторов в кодирующих и некодирующих участках генов (рис. 14) [12, 14].

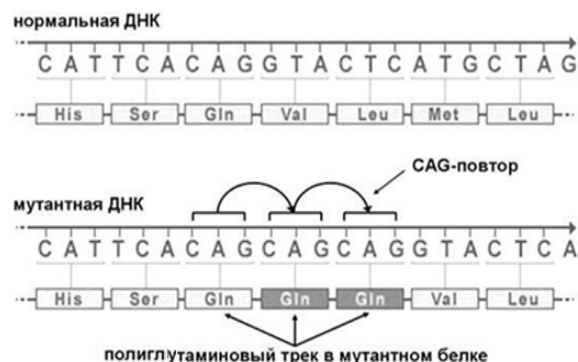


Рис. 14. Динамическая мутация. Экспансия CAG-триплета (<http://medgen.genetics.utah.edu/>)

Такой вид мутации приводят к болезням, которые называют «болезнями экспансии». Они обусловлены изменениями транскрипции и трансляции, приводящими к дефициту белка или образованию измененного белка с токсичным действием, как, например, при хорее Гентингтона и синдроме ломкой X-хромосомы и др. Человек является единственным видом среди представителей класса млекопитающих, у которого описаны динамические мутации, причем последние обычно связаны с «ломким» сайтом различных

хромосом. Большинство динамических мутаций обусловлено экспансией повтора значащего триплета CAG, кодирующего глутаминовую кислоту. Кроме того, возможна экспансия триплетов CGG и CAA. Для болезней экспансии характерен доминантный тип наследования. Заболевание проявляется только после достижения порогового значения числа тринуклеотидных повторов. Существует прямая корреляция между числом повторов и тяжестью заболевания. Динамические мутации проявляют митотическую и мейотическую нестабильность, что является основой нарастания тяжести клинических проявлений в последующих поколениях. Этот феномен называют «явлением антиципации». Кроме того, для болезней экспансии характерен геномный импринтинг, проявляющийся в закономерности преимущественного достижения порогового числа повторов нуклеотидов в материнском или в отцовском гаметогенезе [11, 14, 23].

Индукцированные мутации возникают в результате внешних воздействий мутагенных факторов, к которым относятся, например, физические (УФ-излучение, рентген), химические и биологические факторы. Мутации могут возникать в соматических или в генеративных клетках и достигать частоты 100%.

Современные методы полногеномного секвенирования (определение последовательности нуклеотидов), с помощью которых анализировали ДНК родителей и ребенка, показали, что у каждого новорожденного есть примерно 70-80 новых мутаций, отсутствующих у родителей. Из них около восьми расположены в кодирующих областях гена.

В настоящее время на Земле живет около 8 млрд человек, каждый из которых особенный, **генетически уникальный**, т.е. отличается от остальных и по фенотипу (внешне), и на уровне ДНК. Сравнение нуклеотидных последовательностей у пары случайно выбранных неродственных людей показало, что в среднем на тысячу нуклеотидов у них обнаруживается одно различие, а на весь геном приходится около 6 млн различающихся нуклеотидов, которые называют однонуклеотидными заменами, или полиморфизмами.

3.1.3. Номенклатура генных мутаций

Для практических целей и изучения научной литературы необходимо понимать систему обозначения мутаций. В 1992 г. А. Бодэ и Лап-Чи Тсуи была предложена универсальная стандартная система обозначения мутаций. Она основывается на двух возможных формах записи: либо аминокислотных замен в белках, либо замен или перестановок нуклеотидов в

ДНК (табл. 5). В первом случае 20 незаменимых аминокислот обозначаются заглавными буквами латинского алфавита. С помощью этих символов мутации записываются слева направо в следующем порядке, например, для миссенс-мутаций: A137G, где А – нормальный вариант аминокислоты аланина, 137 – порядковый номер аминокислоты в полипептидной цепи и G – новый вариант аминокислоты – глицина, которая заменяет аланин при возникновении мутации в гене. Буквой X обозначается место остановки синтеза белка при нонсенс-мутациях, например: E128X обозначает, что кодон аминокислоты глутамина заменен на стоп-кодон в 128-м положении в и-РНК. Отсутствие одной или нескольких аминокислот обозначается значком Δ, например: ΔF508 означает потерю фенилаланина в 508-м положении в соответствующем белке [11, 12].

Полиморфизмы, связанные с равноценной по значимости заменой аминокислот, записывают через слэш: M/V470 – означает, что в 470 положении в соответствующем белке может быть метионин или валин, функция белка при этом не нарушается.

Таблица 5

Однобуквенный код аминокислот

Буквенный символ	Аминокислота	Буквенный символ	Аминокислота
A	Аланин	L	Лейцин
R	Аргинин	K	Лизин
N	Аспарагин	M	Метионин
D	Аспарагиновая кислота	F	Фенилаланин
C	Цистеин	P	Пролин
Q	Глутамин	S	Серин
E	Глутаминовая кислота	T	Треонин
G	Глицин	W	Триптофан
H	Гистидин	Y	Тирозин
I	Изолейцин	V	Валин

Второй вариант обозначения мутаций связан с определенной схемой записи и нумерации нуклеотидов. Нуклеотиды экзонов обозначают заглавными буквами, а интронов – прописными буквами. Отсчет нуклеотидов в гене начинается с первого смыслового кодона. Например, 436delA означает потерю аденинового нуклеотида после 436-го нуклеотида; 1495ins22 означает вставку (инсерцию) после 1495-го нуклеотида 22 нуклеотидов. В случае крупных инсерций или делеций их размер указывают в килобазах (kb = 1000 п.о.).

Сплайсинговые мутации обозначаются символом IVS. Например, сплайсинговая мутация IVS 46+5 G>A в гене фибрина-1 сопровождается ошибочным вырезанием экзона 51. Она описана у 9 неродственных больных синдромом Марфана. В гене фибриллина практически нет мажорных мутаций и представленные в базе более 560 мутаций являются уникальными, т.е. описаны только у одного больного или в одной семье.

3.1.4. Генетический полиморфизм

Достаточно людям взглянуть друг на друга, чтобы понять какие мы все разные по нашим признакам, свойствам и способностям. На молекулярном уровне показано, что существует **генетическая вариабельность** вида Homo sapiens, которая составляет всего 0,1%, тогда как идентичность структуры геномов разных рас и национальностей составляет 99,9%. Различия между генотипами людей обусловлены в основном мутациями или небольшими вариациями нуклеотидных последовательностей, дающих нормальный фенотип. Такую вариабельность и называют генетическим полиморфизмом, включающим качественные и количественные изменения [8, 11].

Качественный полиморфизм связан с однонуклеотидными заменами (SNP) в ДНК, которые встречаются через каждые 300-400 п.о. в геноме человека. Большинство этих SNP располагаются в некодирующих участках генома; они стабильны, поэтому их можно использовать в качестве маркеров для картирования генов, ответственных за такие мультифакторные болезни, как диабет и атеросклероз. В настоящее время идентифицировано 4,0 млн SNP, среди них значимыми внутригенными SNP являются 2,6 млн. Для использования данных о качественном полиморфизме человека создан международный SNP-консорциум, или банк данных SNP (<http://snp.cshl.org>). Изучение однонуклеотидных повторов позволит создавать индивидуальные молекулярно-генетические портреты людей для обеспечения персонализированного и высокоэффективного подхода к лечению больных.

Количественный полиморфизм обусловлен изменением числа tandemных повторов, либо 1-2 нуклеотидных повторов, либо 3-4 нуклеотидных повторов, либо повторов большей длины – VNTR (variable number tandem repeats).

Огромный вклад в систематизацию и обобщение информации о геноме человека, о генетических картах хромосом, о локализации и функциях отдельных генов внесло исследование проф. Балтиморского универси-

тета В. Мак-Кьюсика. Результатом этих исследований является издание энциклопедии генов человека – «Менделевское наследование у человека. Каталог человеческих генов и болезней». В каталоге содержатся сведения о всех известных, картированных на сегодняшний день генах человека и связанных с ними наследственных заболеваниях, о характере наследования, функциях и размерах гена, о кодируемых продуктах, мутантных и полиморфных аллелях, о внутригенных повторах и патогенезе заболеваний. Каждой наследственной болезни присваивается идентификационный номер, первая цифра в котором определяет тип наследования: цифра 1 – аутосомно-доминантное, 2 – аутосомно-рецессивное, 3 – X-сцепленное, 4 – Y-сцепленное, 5 – митохондриальное, 6 – новые генетические варианты известных болезней (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/).

3.2. Хромосомные мутации

К хромосомным заболеваниям могут приводить хромосомные и геномные мутации, представляющие собой, соответственно, структурные перестройки хромосом, либо числовые изменения хромосом (табл. 6).

Таблица 6

Классификация мутаций				
Мутации				
Геномные		Хромосомные	Генные	
Числовые		Структурные	Замены нуклеотидов	
Полипloidии 3n/4n/ 5n...		Делеции	Со сдвигом и без сдвига рамки считывания	Нейтральные, nonsense, missense, нарушающие сплайсинг, нарушающие регуляцию работы генов
Анеупloidии 2n +1,2,3		Инсерции		
2n- 1,2,3		Дупликации		
Моносомии	Трисомии	Инверсии	Экспансии тринуклеотидов динамические	
		Транслокации: реципрокные, нереципрокные		

3.2.1. Хромосомные перестройки

Изменение структуры хромосом обычно обусловлено отсутствием, вставкой, удвоением или поворотом участка хромосом. Структурные перестройки связаны с возникновением одной или нескольких точек разрывов хромосом, которые приводят к потере или перегруппировке генетического материала. Потери участка хромосом называют **делециями** (**del**),

вставки – инсерциями (**ins**), удвоения – дупликациями (**dup**), а поворот участка хромосомы на 180° называют инверсиями (**inv**).

Делеции возникают в результате неравного кроссинговера между гомологами и могут затрагивать концевые (терминальные, или теломерные) и внутренние (центральные, или интеркалярные) участки хромосом; при этом ацентрические фрагменты хромосом без центромеры обычно теряются. Синапсис, или конъюгация между нормальной и делетированной хромосомой происходит путем образования хромосомных петель. Крупные делеции у человека вызывают развитие тяжелых патологий. Протяженные делеции могут приводить к значительным клиническим проявлениям или даже к гибели особи (рис. 15) [11, 13, 21].

Например, делеция длинного плеча 15-й хромосомы вызывает синдромы Ангельмана и Прадера–Вилли (1:10000).

Делеция короткого плеча 5-й хромосомы (1:45000) приводит к синдрому кошачьего крика, сопровождающегося умственной отсталостью и другими пороками развития.

Делеции, связанные с рекомбинацией по Alu элементам, приводят к болезням: альфа талассемия, Тея-Сакса, миодистрофия Дюшена.

Утрата некоторых гетерохроматиновых участков, не содержащих гены, может не проявляться в фенотипе.

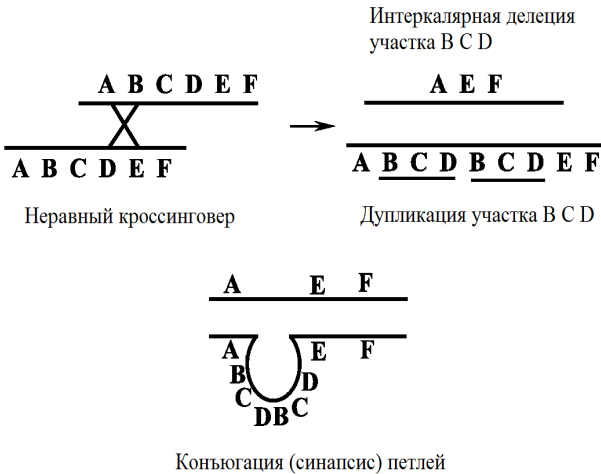


Рис. 15. Возникновение делеции и синапсис гомологов с образованием хромосомной петли (изображено по 1 хроматиде в каждой из гомологичных хромосом)

Протяженные делеции могут приводить к значительным клиническим проявлениям или даже к гибели особи.

Дупликации возникают в результате неравного кроссинговера или ошибки репликации. Неравный кроссинговер приводит к возникновению делеции в одном гомологе и дупликации, или избыточности генов – в другом. Тандемная дупликация участка **BCD** в хромосоме **ABCDEF** приводит к увеличению ее размера **ABCD** [8, 11].

BCDEF. Во время конъюгации хромосома с дупликацией образует петлю. К дупликациям также относят транспозиции, когда выбранный участок перемещается на другую хромосому.

Крупные дупликации у человека также могут вызывать пороки развития и умственную отсталость, потому что во время эмбриогенеза важную роль в формировании признаков играет доза генов, кодирующих регуляторные белки. Дупликация хромосомы $9p^+$ является редким хромосомным дефектом, влияющим на развитие и интеллектуальные способности ребенка (синдром Реторе). Размер дупликации может быть представлен целым коротким плечом или его частью, а иногда включать часть длинного плеча (9q). Дупликации отдельных генов являются необходимым этапом эволюции белков. Согласно распространенной точке зрения, на ранних этапах эволюции позвоночных геномные дупликации могли привести к возникновению дополнительных копий генов. Около 35% генов человека представлены как минимум двумя гомологичными копиями. Примером дупликации генов являются множественные копии генов рРНК, как правило, локализованные в области ядрышкового организатора. После дупликации один ген остается выполнять прежнюю функцию, а второй выходит из-под контроля стабилизирующего отбора и может мутировать. Идея о том, что дупликации генов служат важнейшим источником эволюционных преобразований, принадлежит Джону Холдейну (1933).

Например, опсины – белки, обеспечивающие восприятие света разной длины волны. Предки млекопитающих имели четыре гена, кодирующих опсины колбочек. Эти четыре гена сохранились у птиц, которые имеют более совершенное цветное зрение. У большинства млекопитающих в геноме есть только два опсина, потому что в период господства динозавров приходилось вести ночной образ жизни. У обезьян Старого Света произошла дупликация одного из двух оставшихся генов опсинов, расположенного на X-хромосоме. Образовавшиеся копии позволяют различать красный и зеленый цвета.

Млекопитающие отличаются от других наземных позвоночных ухудшением цветного зрения и улучшением обоняния. Например, у крысы

насчитывается до 1600 функционирующих генов обонятельных рецепторов, тогда как у курицы их всего около 80. Исследователи давно установили, что многочисленные гены обонятельных рецепторов млекопитающих возникли в результате множественных дупликаций из исходного небольшого набора.

Одинаковые гены у разных видов, выполняющие одну и ту же функцию и унаследованные от общего предка, называются ортологи.

Родственные гены, образовавшиеся с помощью дупликаций и изменившиеся под влиянием мутаций, называют паралогами.

Инверсии не приводят к потере генетического материала, а лишь к его перестановке в хромосоме (рис. 16). Синапсис у гетерозиготы по инверсии происходит путем образования двойной инверсионной петли.

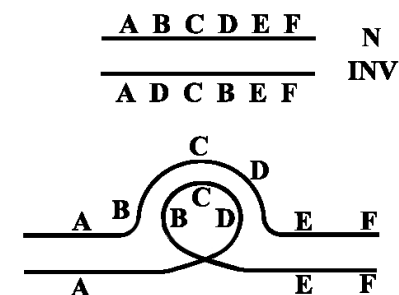


Рис. 16. Инверсия и синапсис инвертированной хромосомы (изображено по 1 хроматиде в каждой из гомологичных хромосом)

В случае кроссинговера в пределах такой петли возникают аномальные хромосомы: один гомолог несет делецию, а другой – дупликацию. При этом один гомолог является ацентриком (без центромеры), а другой гомолог – дицентриком (с двумя центромерами) (рис. 17).

Ацентрики обычно теряются при последующих клеточных делениях, а дицентрики, разрываясь, расходятся к разным полюсам клетки. В результате фрагменты дицентриков распределяются неравномерно и поэтому образуются несбалансированные гаметы. Зиготы, образующиеся при участии несбалансированных гамет, нежизнеспособны [8, 9, 11].

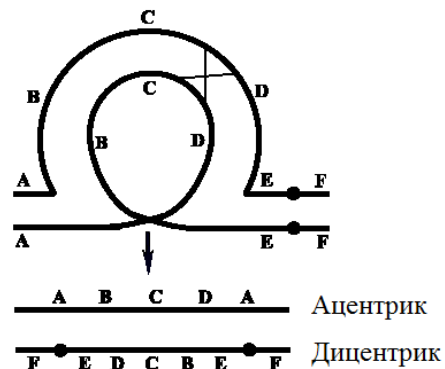


Рис. 17. Кроссинговер в петле инвертированной хромосомы (изображено по 1 хроматиде в каждой из гомологичных хромосом)

Между негомологичными хромосомами в случае ошибок конъюгации возможен обмен участками. Такой обмен называют транслокацией. Перемещение одного участка хромосомы на другую, негомологичную, приводит к рекомбинации генетического материала без утраты последнего. Такие транслокации называют **реципрокными**. Они обычно не влияют на жизнеспособность их носителей (рис. 18).



Рис. 18. Реципрокная транслокация

В том случае, если при транслокации происходит утрата части генетического материала хромосом, то такие транслокации называют **нереципрокными**. Синапсис у гетерозигот по реципрокным транслокациям происходит путем образования фигуры креста (рис. 19).

Носители транслокаций, как и других хромосомных aberrаций, образуют несбалансированные гаметы, что приводит к возникновению нежизнеспособных зигот, к стерильности или полустерильности носителя транслокации (рис. 20).

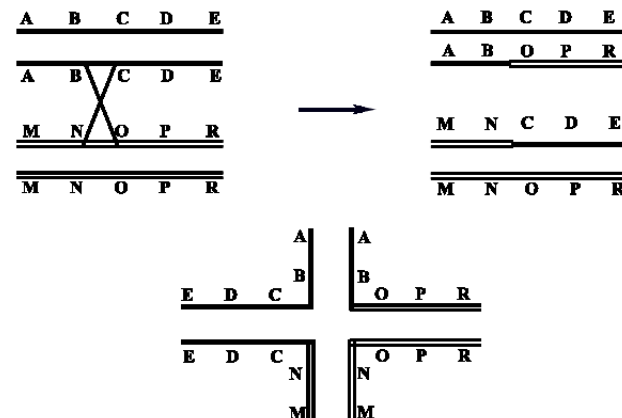


Рис. 19. Синапсис, или конъюгация у гетерозиготы по транслокации с образованием фигуры креста

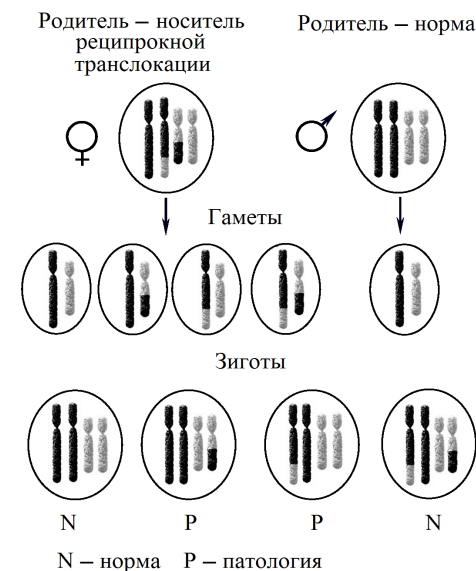


Рис. 20. Образование несбалансированных гамет у носителя реципрокной транслокации

В случае транслокации между акроцентрическими хромосомами длинные плечи их соединяются, а короткие – утрачиваются. Слияние длинных плеч акроцентрических хромосом называют **робертсоновскими транслокациями, или робертсоновскими слияниями** (рис. 21). Носители робертсоновских сбалансированных транслокаций имеют в кариотипе 45, а не 46 хромосом. При этом они могут иметь почти нормальный фенотип, однако часто субфертильны и имеют повышенную склонность к привычной невынашиваемости беременности и рождения детей с хромосомными болезнями. Например, при семейном носительстве сбалансированной робертсоновской транслокации по 21 хромосоме повышена вероятность рождения детей с синдромом Дауна в нескольких поколениях.

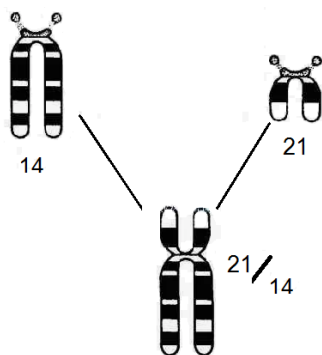


Рис. 21. Робертсоновская транслокация (<https://meduniver.com/>)

Как было сказано ранее, причинами хромосомных мутаций являются ошибки рекомбинации, в частности нетипичное место обмена участками ДНК. Например, может произойти внутрихромосомная рекомбинация или рекомбинация между негомологичными хромосомами. Кроссинговеру предшествует конъюгация гомологичных участков ДНК, каковыми являются повторяющиеся последовательности нуклеотидов негомологичных хромосом или разных участков одной хромосомы.

Инверсии и сбалансированные транслокации обычно никак не проявляются в фенотипе. Их носители обнаруживаются только после неудачных попыток оставить потомство. Гетерозиготы по инверсиям и транслокациям характеризуются бесплодием или сниженной фертильностью из-за нарушения расхождения хромосом в мейозе и образования несбалансированных по набору генетического материала гамет. Делеции и дупликации всегда проявляются в виде синдромов [8, 11].

Присутствие инверсий в геноме близких видов способствует репродуктивной изоляции между ними.

3.3. Геномные мутации

Числовые изменения хромосом называют геномными мутациями. К ним относятся полиплоидия (эуплоидия) и гетероплоидия (анеуплоидия).

Полиплоидия – это изменение числа хромосом, кратное гаплоидному набору, а гетероплоидия – это изменение числа отдельных хромосом (моносомия, трисомия, полисомия). Полиплоидия у человека, так же как и у животных, обычно не совместима с жизнью и приводит к внутриутробной гибели. В научной литературе описано только 8 случаев живорождения детей-мозаиков $2n/3n$. У них наблюдались тяжелые пороки развития: расщелина губы, недоразвитие носа, отсутствие глаз, ушей, синдактилия, пороки внутренних органов. Автополиплоиды возникают на основе умножения идентичных наборов хромосом среди культурных растений. Аллополиплоиды (амфидиплоиды) возникают на основе умножения геномов разных видов, после межвидовой гибридизации. Например, культурные пшеницы несут также геномы дикого злака эгилопса и диких пшениц. У животных амфидиплоидами являются некоторые виды амфибий и тихоокеанских лососей [21].

3.3.1. Гетероплоидия

Гетероплоидия – это изменение числа хромосом, не кратное n . Обычно происходит добавление или утрата нескольких хромосом. Организм с набором хромосом $2n-1$ называется моносомиком; $2n+1$ – трисомиком, а $2n+2$ – тетрасомиком.

Причиной спонтанных геномных мутаций является нарушение расхождения хромосом в мейозе у одного из родителей, которое возникает в результате отсутствия конъюгации, повреждения веретена деления или нарушения разделения центромеры, а также в митозе при дроблении зиготы.

При изменении числа отдельных хромосом добавочная хромосома может быть отцовского или материнского происхождения. Чаще всего среди новорожденных выявляются трисомии по 13, 18 и 21 хромосоме (синдромы Патау, Эдвардса и Дауна соответственно). Трисомии могут также происходить и по любой другой хромосоме, однако такие эмбрионы развиваются аномально и спонтанно abortируются на ранних стадиях эмбриогенеза. Единственной совместимой с жизнью моносомией у человека является моносомия по X-хромосоме ($45,X0$) – синдром Тернера–Шере-

шевского. Количество добавочных (лишних) хромосом может быть больше одной (+2, +3, +4 и т.д.). Такое явление называют полисомией, причем оно описано, главным образом, для половых хромосом – 48,XXXX; 48XXXY; 48XXYY и т.п. [11, 14, 21].

Среди эндогенных факторов важную роль в нерасхождении хромосом играют процессы внутри- и внефолликулярного перезревания гамет. Многолетнее пребывание овоцитов в фолликулах на фоне постоянно меняющегося гормонального фона, а также длительная миграция овулировавшей яйцеклетки к месту оплодотворения приводят к дегенеративным изменениям тубулиновых нитей веретена деления и, как следствие, к нарушению расхождения митотических и мейотических хромосом. Этим, в частности, объясняется повышение с возрастом беременной женщины частоты хромосомных аномалий у плода.

3.3.2. Классификация мутагенных факторов

В результате воздействия различных внешних факторов возникают индуцированные мутации, поэтому подобные факторы называют мутагенными, подразделяя их на три группы: физические, химические и биологические [15, 27].

1. К **физическим мутагенам** относят волны электромагнитного излучения с длиной волны меньше 300 нм, УФ лучи, гамма и рентгеновские лучи, высокие температуры, механическое сдавливание, а также потоки элементарных частиц (протонов, нейтронов, электронов).

При ультрафиолетовом облучении происходит возникновение тимин-тиминных димеров, при этом водородные связи образуются между соседними тиминами одной цепи ДНК, что блокирует работу ДНК-полимераз и приводит к возникновению генных мутаций, связанных с нарушениями последовательности нуклеотидов: их заменами, вставками или выпадениями. Под действием ультрафиолета генные мутации возникают в основном в клетках кожи, поскольку к нижележащим слоям клеток лучи не пропускает содержащийся пигмент меланин.

Ионизирующее излучение разрывает фосфодиэфирные связи между нуклеотидами, что приводит к ковалентному сшиванию двух цепей ДНК. От ионизирующего излучения в первую очередь страдают активно делящиеся стволовые клетки, например красного костного мозга, что увеличивает риск развития лейкоза.

2. **Группа химических мутагенов** включает инсектициды, отходы химических производств, алкоголь, никотин, целый ряд лекарственных

препаратов: транквилизаторы, антибиотики (пенициллин), антиконвульсанты, антагонисты фолиевой кислоты (сульфаниламиды), салицилаты (аспирин), анестетики, психотропные вещества, стероидные гормоны и другие соединения. Все они проявляют мутагенный эффект при применении дозы, превышающей терапевтическую.

Сильными мутагенами считаются аналоги азотистых оснований, алкилирующие агенты, а также соединения, способные встраиваться между азотистыми основаниями в состав ДНК. Антивирусные лекарства молниепиривир, ремсидивир, флавиписавир являются такими аналогами оснований. Их называют супермутагенами, поскольку они увеличивают частоту мутаций на порядки. К слабым мутагенам относят никотин и такие лекарственные препараты, как анальгин, парацетамол, циклофосфан.

Цитостатические препараты вызывают повреждения ДНК всех активно делящихся клеток (опухолевых, стволовых) и останавливают клеточные деления. К таким препаратам относят циклофосфан (ЦФ) и нитрозометилмочевину (НММ), представляющие собой алкилирующие соединения. Они присоединяют алкильные или чаще метильные группы к азотистым основаниям, что приводит к мутациям типа замены оснований. Кроме того, НММ повреждает мембраны клеток, окисляет липиды с образованием множества свободных радикалов кислорода (O^2 – супероксид-радикал), обладающих повреждающим действием на все биологические структуры клетки.

3. К **биологическим мутагенам** можно отнести ретровирусы и мобильные генетические элементы (МГЭ).

Известны вирусы, обладающие тканевой специфичностью и вызывающие злокачественное перерождение (малигнизацию) клеток определенных тканей. Например, РНК-содержащий вирус лейкоза, поражая клетки костного мозга, головного мозга, селезенки, вызывает лейкоз. Такие ретровирусы, попав в клетки, осуществляют обратную транскрипцию и синтезируют по матрице РНК новую нить ДНК с помощью фермента обратной транскриптазы. Затем вирусный фермент – интеграза способствует встраиванию двуцепочечной вирусной ДНК в хромосому хозяина, что приводит к синтезу вирусной РНК и белков, из которых вновь собираются вирусные частицы.

Мобильные генетические элементы или транспозоны способны к перемещению или к транспозиции по геному хозяина в пределах одной хромосомы или между разными хромосомами. Транспозиция осуществляется двумя путями: 1-й путь – с помощью специальных ферментов для вырезания и встраивания ДНК в любой участок хромосом, 2-й путь – внедрением

копии ДНК в хромосому с помощью рекомбинации. В первом случае такие последовательности называются транспозонами, во втором – ретрoпoзoнами. Транспозиция является достаточно редким событием, которое происходит с частотой 1:1 000 000 клеток. У эукариот подвижные генетические элементы составляют 10-30% от всей ДНК [1, 27].

Транспозоны Alu семейства, встроившиеся в интроны гена ТВХТ, оставили приматов без хвоста. Эти транспозоны располагаются с двух сторон от шестого экзона данного гена в инвертированном положении, поэтому во вновь синтезированной иРНК они взаимодействуют друг с другом, приводят к образованию шпильки иРНК и вызывают альтернативный сплайсинг. Шестой экзон вырезается вместе с интронами, и белок становится нефункциональным.

В клеточном геноме существуют длинные инвертированные повторы, которые могут вступать в незаконную рекомбинацию, например, в гене F8, кодирующем 8-й фактор свертывания крови. Один из двух повторов находится перед геном, а другой расположен в первом интроне. Незаконная рекомбинация между ними приводит к появлению инверсии первого экзона и, как следствие, к возникновению распространенной мутации гена F8, составляющей около 40% всех случаев гемофилии.

Еще одним вариантом биологического мутагена можно считать гены мутаторы, кодирующие ферменты репарации или репликации. Ошибки этих ферментов часто являются одной из причин возникновения мутаций.

Описана целая группа неточно работающих ДНК-полимераз, которые называются TLS-полимеразы (translesion DNA synthesis). Они не соблюдают принцип комплементарности и способны проходить поврежденные нуклеотиды при репликации. Такие полимеразы, в частности, привлекаются на локусы иммуноглобулиновых генов для повышения частоты мутаций и увеличения вариативности будущих антител.

Факторы, повышающие устойчивость к мутациям:

1. Диплоидный набор хромосом.
2. Кроссинговер.
3. Вырожденность генетического кода.
4. Двойная спираль ДНК.
5. Система репарации ДНК.
6. Избыток генов (наличие нескольких копий генов в геноме).
7. Дублирование путей сигнальной трансдукции.
8. Генные сети.
9. Шапероны.

3.4. Фенотипическая изменчивость

Действие факторов внешней среды приводит к изменениям фенотипа, не затрагивая генотип. Такие изменения называют фенотипической изменчивостью, она не передается по наследству и включает два варианта изменений фенотипа: **модификационные и случайные**.

Модификационная изменчивость – это эволюционно закрепленная реакция организма, направленная на приспособление к тому или иному фактору внешней среды при неизменном генотипе. Адаптивные модификации (видоизменения) проявляются при изменении условий среды у одного или группы организмов с одинаковым или сходным генотипом. Например, у человека резко увеличивается количество эритроцитов в крови при длительном пребывании в условиях высокогорья или при действии солнечного света усиливается пигментация кожи (загар). Как правило, модификации имеют адаптивный характер, а интенсивность ее проявления в фенотипе зависит от продолжительности действия фактора среды. Например, сила мышц зависит от количества тренировок [13, 14].

Адаптивные модификации характеризуются универсальными свойствами: **ненаследуемость; массовость или групповой характер; направленность и обратимость**.

Ненаследуемость модификаций доказана многими исследователями. Известно, что растение китайская примула, выращиваемая при температуре +20°, имеет красные цветки, но при выращивании этого же растения при более высокой температуре цветки становились белыми.

Массовость и направленность модификаций проявляется в идентичных реакциях на действие одного вида фактора у всех или большинства особей в популяции. Например, облучение кожи УФ светом у светлокожих людей вызывает образование загара, а не потерю веса. У горных рабочих в Перу, работающих на большой высоте, увеличиваются размеры сердца и число эритроцитов. На увеличение кроветворения уходят недели, и за такой же период происходит возвращение к норме, в чем и заключается обратимость модификаций. Увеличение же размеров их сердца происходит за годы, и эти изменения необратимы. То есть, **обратимы** биохимические или физиологические модификации, а необратимы морфологические.

Целый ряд болезней человека представляют собой модификации, например, воспаление, авитаминозы, поэтому лечение направляется на устранение фактора, вызывающего болезнь.

Поскольку развитие любого признака или фенотипа зависит от реализации генотипа в конкретных условиях внешней среды, то генотип

определяет не фенотип как таковой, а **норму реакции** или пределы спектра возможностей развития. Какая из этих возможностей будет реализована, зависит уже не от генов, а от условий, в которых будет происходить развитие организма. Норма реакции представляет собой пределы изменчивости признака у особи с определенным генотипом.

Активация генных сетей под воздействием внешних факторов является механизмом реализации модификационной изменчивости, и адаптивный ответ организма связан с регуляцией экспрессии генов. В качестве примера рассмотрим загар.

3.4.1. Генные сети синтеза меланина

Загар развивается не только у людей, а у всех позвоночных начиная с акул. Он является защитной реакцией, адаптацией организмов к повреждающему действию ультрафиолета.

При облучении ультрафиолетовым светом в клетках кожи, кератиноцитах, накапливаются повреждения ДНК, и это увеличивает экспрессию гена, кодирующего белок p53. Активный белок p53 включает другой ген проопиомеланокортина (ПОМК), в инициаторе которого есть последовательность для связывания p53. ПОМК в комплексе Гольджи подвергается частичному протеолизу на несколько фрагментов, которые секретируются клеткой. Один из получившихся пептидов называется α -МСГ (меланостимулирующий гормон). В мембране меланоцитов есть рецептор MC1-R для α -МСГ, который активирует G-белок и запускает каскад сигнальных молекул, включая цАМФ, протеинкиназу А. Последняя фосфорилирует активатор транскрипции CREB, который в свою очередь, включает ген транскрипционного фактора MITF, являющегося основным регулятором меланогенеза. MITF активирует тирозиназу и усиливает синтез меланина. Однако меланин не полностью защищает кожу от УФ, поэтому через p53 также активируются системы эксцизионной репарации и фермент супероксиддисмутаза, защищающая клетки от окислительных повреждений.

Пребывая на солнце под действием УФ одинаковое время, разные люди могут достичь разной интенсивности загара, поскольку имеют разную норму реакции. В коже людей, гомозиготных по рецессивной мутации в гене рецептора меланостимулирующего гормона MC1R, не происходит синтеза меланина. Такие люди имеют рыжие волосы, веснушки и белую кожу, почти неподверженную загару. У этих рыжеволосых людей существует повышенный риск образования меланомы, рака кожи. Их норма реакции на загар значительно уже, чем у черноволосых соотечественников.

Таким образом, способность к адаптивным модификациям развивается под действием отбора, на основе закрепления определенных мутаций и передается по наследству. Модификационная изменчивость – это лучшая форма адаптации.

Случайная фенотипическая изменчивость возникает под действием каких-либо экстремальных факторов, выходящих за пределы выносливости и нарушающих индивидуальное развитие организма. Такие изменения называют **морфозами, или неадаптивной модификацией**. Морфозы **не наследуются и необратимы**, что определяется необратимостью процессов индивидуального развития, например искривление конечностей после рахита.

Изменения фенотипа, вызванные условиями среды и снижающие приспособленность к этим условиям, называют неадаптивной фенотипической пластичностью [13, 14, 21].

Часто морфозы копируют проявление мутаций, в этом случае их называют **фенокопиями**. При этом наблюдается сходство одного фенотипа, обусловленного влиянием внешних факторов, с другим фенотипом, обусловленным возникновением мутации. Врожденные инфекции (вирус краснухи, токсоплазмоз, сифилис) могут стать причиной фенокопий ряда наследственных синдромов или пороков развития.

Например, врожденная глухота ребенка, мать которого во время беременности переболела вирусом краснухи, будет являться фенокопией по отношению к наследственной глухоте другого ребенка, причиной которой является мутация в гене, ответственном за формирование внутреннего уха. **Фенокопии**, вызванные внешними для плода факторами, могут встречаться в семье несколько раз, если эти факторы продолжают действовать и после рождения больного ребенка.

К факторам, вызывающим возникновение фенокопии, можно отнести: излучения, интоксикации, паразитарные инвазии (например, влияние токсоплазмы), медицинские препараты, внутриутробные инфекции (краснуха), неинфекционные заболевания матери (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы).

Например, болезнь Паркинсона чаще проявляется в возрасте старше 57 лет. Она медленно прогрессирует, реже развивается у курящих (т.к. табачный дым ингибирует фермент моноаминоксидазу – MAO). В 5-24% наблюдают семейный наследственный паркинсонизм, обусловленный мутацией гена белка альфа-синуклеина SNCA. Для гена SNCA характерна высокая пенетрантность, и его носители имеют раннее начало болезни (13-46 лет). Фенокопией этого же заболевания является лекарственный

паркинсонизм, развивающийся вследствие приема некоторых нейролептиков. При фенкопии у ребенка сохраняется нормальный генотип, поэтому последующее поколение может быть здоровым [21].

Другими примерами фенкопии у человека являются:

1. Мутация гена гомеобокса TBX5, локализованного на 12q24.1, обуславливает развитие синдрома Холта–Орама, или «рука-сердце», который характеризуется наличием пороков развития верхних конечностей и сердца. К фенкопиям синдрома Холта–Орама может приводить воздействие талидомида во время беременности [24].

2. Синдром Англи–Бикслера – аутосомно-рецессивное нарушение стероидогенеза. К фенкопиям синдрома приводит прием флуконазола в дозе 400-800 мг/сут.

3. Синдром каудальной регрессии характеризуется сочетанием множественных врожденных пороков развития (МВІР) с нормальным развитием интеллекта и обусловлен мутациями в гене VANGL1 (ген белка 1 планарной, иначе плоскостной, клеточной полярности). Заболевания, связанные с VANGL1, включают дефект крестца с передним менингоцеле и дефекты нервной трубки. Фенкопия синдрома ассоциирована с декомпенсированным СД 1 (сахарный диабет 1 типа) во время беременности.

3.5. Эпигенетическая изменчивость

Под эпигенетической изменчивостью понимают любые **приобретенные, сохраняемые и наследуемые изменения фенотипа**, которые возникают в ответ на меняющиеся условия внешней среды: режим, особенности питания, состояние нервной системы. Они позволяют организму адаптироваться к возможным экологическим проблемам. Такие изменения фенотипа в основном затрагивают **физиологические и поведенческие свойства** организма, а их наследование в следующих поколениях похоже на наследование приобретенных признаков по Ламарку, что не соответствует представлениям биологии с постламаркистских времен. Молекулярно-генетические исследования показали, что у потомков обнаруживаются эпигенные изменения уровня генной экспрессии без нарушений структуры генов. Внешние факторы изменяют функциональное состояние гена, вызывая длительную модификацию фенотипа за счет механизмов метилирования ДНК и ремоделирования хроматина, а затем паттерн метилирования передается следующему поколению. Таким образом, фенотип представляет собой продукт кооперации, или совместной деятельности генома и эпигенома как системы молекулярных переключателей генной экспрессии во

времени и пространстве, которая обеспечивает инструкции для реализации генов в фенотип [7, 14, 35].

Частным случаем эпигенетической изменчивости являются необратимые **онтогенетические изменения** в процессе индивидуального развития, или онтогенеза, которые проявляются, начиная от зачатия к рождению, взрослению, старению и смерти. Онтогенетические изменения обусловлены реализацией новых порций генетической информации в процессе жизни организма и последовательной сменой регуляции работы разных генных сетей.

Онтогенез обладает высокой помехоустойчивостью, т.е. у особей одного вида с самыми разными генотипами в процессе развития формируется разный, но видоспецифический фенотип. Так, в природных популяциях часто наблюдается фенотипическое однообразие особей, называемое фенотип «дикого типа».

Изменчивость особей одного вида определяется разнообразием генотипов, но любой сформировавшийся фенотип имел лишь одну из возможностей развития, которая была реализована. Источниками изменений фенотипа, возникающих в процессе развития одинаковых генотипов, могут служить соматические мутации, факторы среды, включая заражение паразитами (ненаследственная изменчивость) и эпигенные события (эпигенетическая изменчивость).

К эпигенным событиям в онтогенезе, приводящим к эпигенетическим изменениям, можно отнести, во-первых, **случайную инактивацию X-хромосомы**. Известны случаи дискордантности девочек – монозиготных близнецов по гемофилии, дальтонизму, главному альбинизму.

Во-вторых, **случайное метилирование инициаторов генов** может быть обнаружено у монозиготных близнецов, дискордантных по детской лейкемии (за счет гиперметилирования ДНК в промоторе гена опухолевого супрессора BRCA1), по биполярному расстройству (за счет гиперметилирования промотора в гене SLC6A4, продукт которого является транспортером серотонина) и по весу (за счет случайного метилирования промотора гена HERVWE1, кодирующего синтитин, который работает в плаценте и участвует в слиянии клеток трофобласта).

В-третьих, **случайный «эпигенетический шум»**, смысл которого состоит в произвольной сегрегации цитоплазмы, регуляторных белков и органоидов, в том числе ДНК-содержащих (митохондрий) между клетками, образующимися в ходе клеточных делений при гаметогенезе или дроблении бластомеров.

ЛИТЕРАТУРА

- Альбертс, Б. Основы молекулярной биологии клетки / Б. Альбертс, К. Хопкин, А. Джонсон и др.; пер. с англ. – 3-е изд., полн. перераб. и расш. – М.: Лаборатория знаний, 2023. – 796 с.
- Асланян, М.М. Генетика и происхождение пола: учебное пособие для студентов, обучающихся по направлению «Биология» / М.М. Асланян, О.П. Солдатова. – М.: Авторская академия, 2010. – 113 с.
- Баклоушинская, И.Ю. Особенности детерминации пола и репродуктивной биологии однопроходных, сумчатых и плацентарных млекопитающих / И.Ю. Баклоушинская // Зоологический журнал. – 2014. – Т. 93(8). – С. 998-1009.
- Баранов, В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 439 с.
- Барашнев, Ю.И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путеводитель по клинической генетике / Ю.И. Барашнев, В.А. Бахарев, П.В. Новиков. – М.: Триада-Х, 2004. – 560 с.
- Бочков, Н.П. Медицинская генетика / Н.П. Бочков, А.Ф. Захаров, В.И. Иванов. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.
- Ванюшин, Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра / Б.Ф. Ванюшин // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2013. – Т. 17, № 4/2. – С. 805-832.
- Введение в общую и медицинскую генетику: учебное пособие / сост.: М.А. Корженевская, Л.Е. Анисимова, В.П. Болонина [и др.]. – Санкт-Петербург: Изд-во СПбГМУ, 2012. – 96 с.
- Ворсанова, С.Г. Медицинская цитогенетика: учеб. пособие / С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров, В.Н. Чернышов. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 300 с.
- Гайворонский, И.В. Аномалии и пороки развития человека / И.В. Гайворонский, А.К. Косоуров. – СПб.: ВМедА, 2001. – 96 с.
- Генетика в клинической практике: руководство для врачей / В.Н. Горбунова [и др.]; под ред. В.Н. Горбуновой, М.А. Корженевской. – СПб.: СпецЛит, 2015. – 329 с.
- Генетика в практике врача / под ред. В.Н. Горбуновой, О.П. Романенко. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2013. – 454 с.
- Генетика: учебник для вузов / под ред. В.И. Иванова. – М.: ИКЦ «Академке-ига», 2006. – 638 с.
- Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы / ред. М.Р. Спейчер, С.Е. Антонракис, А.Г. Мотулски; пер. с англ. А.Ш. Латыпов [и др.]; научн. ред. В.С. Баранов, ред. Т.К. Кашеева, Т.В. Кузнецова. – 4-е изд. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2013. – 1056 с.
- Генетические последствия загрязнения окружающей среды. Общие вопросы и методика исследования: Сборник статей / АН СССР, Ин-т общей генетики; отв. ред. акад. Н.П. Дубинин. – М.: Наука, 1977. – 198 с.
- Гинтер, Е.К. Медицинская генетика: учеб. для студентов мед. вузов / Е.К. Гинтер. – М.: Медицина, 2003. – 446 с.
- Голоунина, О.О. Наследственные синдромы с признаками преждевременного старения / О.О. Голоунина, В.В. Фадеев, Ж.Е. Белая // Остеопороз и остеопатии. – 2019. – Т. 22(3). – С. 4-18.
- Демикова, Н.С. Описательная эпидемиология множественных врожденных пороков развития по данным мониторинга ВПР за 2011-2020 годы / Н.С. Демикова, А.Н. Путинцев // Медицинская генетика. – 2023. – Т. 22(5). – С. 32-39.
- Захаров, И.А. Генетические карты высших организмов / И.А. Захаров. – Л.: Наука, 1979. – 157 с.
- Журавлева, Г.А. Генная инженерия в биотехнологии / Г.А. Журавлева; ред. С.Г. Инге-Вечтомов. – СПб.: Эко-Вектор, 2016. – 328 с.
- Инге-Вечтомов, С.Г. Генетика с основами селекции: учебник для студентов высших учебных заведений / С.Г. Инге-Вечтомов. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. – 720 с.
- Канаев, И.И. Близнецы: Очерки по вопросам многоплодия / И.И. Канаев. – М.-Л.: Изд-во Акад. наук СССР, 1959. – 382 с.
- Клаг, У. Основы генетики / У. Клаг [и др.]; пер. с англ. под ред. А.А. Лушниковой. – М.: ТЕХНОСФЕРА, 2021. – 982 с.
- Козлова, С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник. / С.И. Козлова, Н.С. Демикова. – 3-е изд., перераб., доп. – М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. – 448 с.
- Корженевская, М.А. Морфологические особенности пациентки с прогероидным фенотипом / М.А. Корженевская [и др.] // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, 2023. – Т. 30(3). – С. 92-99. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2023-30-3-92-99>
- Краснопольская, К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей / К.Д. Краснопольская. – М.: РОО «Фохат», 2005. – 364 с.
- Карпова, Е.В. Генетика и медицина: учебное пособие / Е.В. Карпова, С.В. Розенфельд, М.А. Корженевская. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2015. – 60 с.
- Медведев, Н.Н. Беседы по биологии пола / Н.Н. Медведев. – Изд. 2-е. – Минск: Вышэйшая школа, 1972. – 240 с.
- Мutowин, Г.Р. Клиническая генетика: геномика и протеомика наследственной патологии: учебное пособие / Г.Р. Мutowин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 830 с.
- Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, Т.К. Кашеева, Т.Э. Иващенко. – 2 изд., перераб. и доп. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 471 с.
- Притчард Дориан Дж. Наглядная медицинская генетика / Дориан Дж. Притчард, Брюс Р. Корф; пер. с англ. под ред. Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
- Трофимова, И.Л. Малый практикум по цитогенетике: изучение кариотипа человека: учебно-метод. пособие. – СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2018.
- Селиванова, Е.А. Врожденные и наследственные заболевания нервной системы у детей (систематизация, диагностика, реабилитация) учебно-метод. пособие /