

Медицинская генетика для студентов факультета ВСО

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы здоровья человека тесно связаны с генетикой. Мы часто задаемся вопросом, почему одни люди болеют определенной болезнью, а другие, живущие даже в худших условиях, не подвержены ей. 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 характеров. 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, в той или иной мере, являются генетически обусловленными.

Предметом медицинской генетики является изучение наследственной патологии человека, обусловленной генетическим грузом человеческих популяций. На современном этапе развития медицинская генетика открывает новые возможности:

- 1) идентификации генов, отвечающих за проявление наследственных болезней, в том числе, и при пренатальной диагностике;

2) осуществления геномной дактилоскопии, или биологической идентификации личности;

3) развития генотерапии, в основу которой будет положено использование гена как лекарства;

4) тестирования предрасположенности к мультифакториальным (многофакторным) болезням;

5) развития профилактической или предиктивной медицины;

6) создания генетического паспорта.

Исторически медицинская генетика развивалась по четырем основным направлениям.

Первое - связано с поиском и описанием новых форм наследственных заболеваний, изучением причин и условий их возникновения на организменном, биохимическом, а теперь и на молекулярно-генетическом уровне.

Второе - связано с попытками лечения наследственных заболеваний, к которым на сегодняшний день относятся дието- и витаминотерапия, а также самое современное достижение молекулярной биологии – генотерапия.

Третье - связано с профилактикой наследственной патологии. К ней относятся медико-генетическое консультирование и методы пренатальной диагностики.

Четвертое, модное и ныне бурно развивающееся - связано с поиском генов, мутации в которых предрасполагают к возникновению широко распространенных мультифакториальных заболеваний. Такие болезни называют социально значимыми или болезнями среднего возраста. К ним относятся: гипертония, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, некоторые формы сахарного диабета и рака. Значимость указанных заболеваний обусловлена тем, что они проявляются в среднем возрасте, после 40÷45 лет, то есть, когда пациенты уже успели оставить свое потомство, передав, детям свои мутантные варианты генов.

Главная задача медицинской генетики - обеспечение здоровья будущих поколений. Для ее осуществления необходимо разрабатывать комплексы мероприятий, позволяющие свести к минимуму неблагоприятные эффекты генетического груза как для всей человеческой популяции в целом, так и для каждого индивидуума.

Генетическим грузом - часть наследственной изменчивости, которая приводит к появлению особей наименее приспособленных к жизни и попадающих под избирательное действие естественного отбора. По меткому изречению английского генетика Дж. Б.С.Холдейна: «Генетический груз – это цена, которую должна платить популяция за право эволюционировать».

Важнейшими показателями генетического груза для человека являются нарушения репродукции вплоть до бесплодия, а именно:

- 1) бесплодные браки, которые составляют 5÷10% от их общего количества;
- 2) спонтанные аборт – ими заканчиваются 20% всех беременностей;
- 3) мертворождения – составляют 2% и половина из них обусловлена генетическими причинами;
- 4) врожденные пороки развития –3,5% среди новорожденных;
- 5) новорожденные с генными болезнями – 1÷3%;
- 6) новорожденные с хромосомными болезнями – 0,5÷0,8%.

Характеристики врожденной наследственной патологии по данным на 2008 г. представлены в таблице 1.

Врожденная и наследственная патология в Российской Федерации. Таблица 1.

Показатель	Количество чел.
Численность населения России	143 млн.
Рождаемость на 1000 чел.	10
Среднее число рождений в год	1,43 млн.
Частота генных болезней	3 %

Частота хромосомных болезней	0,8%
Частота рождений с врожденными пороками развития (ВПР)	3,5% - 4.7%
Среднее число рождений с генными болезнями	43000
Среднее число рождений с хромосомной патологией	11000
Среднее число рождений с ВПР	70000
Средняя продолжительность жизни больных с хромосомной патологией и ВПР	30÷35 лет
Среднее число больных с генными болезнями	1,3÷1,5 млн.
Среднее число больных с хромосомной патологией	330÷400 тыс.
Среднее число больных с ВПР	1,5 млн.

К сожалению, в последние годы вклад генетических причин в младенческую смертность возрос с 3 до 40%. В РФ ежегодно рождается 70000 детей с ВПР, ведущее место среди них занимают болезни ЦНС и органов чувств, причем 60% этих пороков имеет наследственный характер.

В настоящее время сохраняется существенный разрыв между научными достижениями в области молекулярной 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 имеет 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 с соответствующими специалистами, хорошо осведомленными в вопросах генетики.

Для эффективного внедрения в клинику современных достижений медицинской генетики необходимо знание медицинскими работниками законов наследования признаков и владения навыками их практического использования. Выявить у больного наследственную патологию, определить ее характер и направить его 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

Основопологающие законы наследования были открыты во второй половине XIX века Грегором Менделем при скрещивании растений гороха, отличающихся по одной паре контрастных признаков. Такие скрещивания называют моногибридными. В своей работе «Опыты над растительными гибридами» (1865 г.) Г. Мендель описал два важных явления:

- определение признаков отдельными наследственными факторами,
- сохранение в потомстве отдельных признаков организмов неизменными.

Законы Менделя, переоткрытые в 1900 г. в работах Г. де Фриза, К. Корренса и Э. Чермака, заложили основы современной генетики, которая сформировала собственный понятийный аппарат, включающий определенные генетические термины: ген, аллель, локус, 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 белка или разных видов РНК, такие гены называют транскрибируемыми. Существуют и нетранскрибируемые гены, относящиеся 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. Различают доминантные или подавляющие аллели их обозначаются заглавными буквами латинского алфавита (А, В, С и пр.), и *рецессивные* или подавляемые аллели, их обозначаются строчными буквами латинского алфавита (а, b, с и пр.). Каждый ген имеет свое местоположение на хромосоме, которое называют локусом. Аллельные гены всегда располагаются в одинаковых локусах на гомологичных хромосомах. Организм, имеющий одинаковые аллели одного гена АА или аа является доминантной или рецессивной гомозиготой соответственно, а организм, имеющий разные аллели одного гена Аа - гетерозиготой. Совокупность аллелей всех генов организма представляет собой генотип, а совокупность всех внешних и внутренних признаков организма - фенотип.

Первый закон Менделя называется законом доминирования или единообразия гибридов первого поколения. Согласно этому закону при скрещивании двух гомозиготных особей, отличающихся одной парой альтернативных признаков в первом поколении, наблюдается единообразие потомков по гено- и фенотипу. Потомки первого поколения имеют доминантный фенотип (рис. 1). Здесь и далее рассматриваются пары альтернативных условных признаков: «длинная шерсть» - «короткая шерсть», «белый цвет шерсти» - «черный цвет шерсти».

Р:	АА	х	аа
	длинная шерсть		короткая шерсть
гаметы:	А	↓	а
потомство F₁:	Аа		
	длинная шерсть		

Рис. 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 – x (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.

Второй закон Менделя называется законом расщепления. Он гласит о том, что при скрещивании гибридов первого поколения между собой во втором поколении наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении 3:1 и расщепление по генотипу - 1:2:1 (рис.2).

$$\begin{array}{rcccl}
 \mathbf{F_1:} & & \mathbf{Aa} & \mathbf{x} & \mathbf{Aa} \\
 & & \mathbf{длинная шерсть} & & \mathbf{длинная шерсть} \\
 \mathbf{гаметы:} & & \mathbf{A; a} & \mathbf{\downarrow} & \mathbf{A; a} \\
 \\
 \mathbf{F_2, расщепление по генотипу:} & & & & \\
 & & \mathbf{1AA} & \mathbf{:} & \mathbf{2Aa} & \mathbf{:} & \mathbf{1aa} \\
 \\
 \mathbf{F_2, расщепление по фенотипу:} & & & & \\
 & & \mathbf{3A-} & \mathbf{:} & \mathbf{1aa} \\
 & & \mathbf{длинная шерсть} & & \mathbf{короткая шерсть}
 \end{array}$$

Рис. 2. Закон расщепления

Закон расщепления носит статистический характер и выполняется при определенных условиях, к которым относятся: а) достаточно большое число скрещиваемых особей; б) равновероятное образование всех типов гамет; в) равновероятная встреча гамет при оплодотворении, г) равновероятная выживаемость зигот. В силу указанных условий правильнее говорить, что во втором поколении F₂ среди потомства одной пары скрещиваемых особей вероятность появления потомков с доминантным фенотипом составляет 3/4 или 75%, а вероятность появления потомков с рецессивным фенотипом составляет 1/4 или 25%.

F_1 : **AaBb** x **AaBb**
 гаметы: **AB Ab aB ab** ↓ **AB Ab aB ab**
 F_2 , расщепление по генотипу:

Гаметы ♀/♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AAВВ	AAВb	AaВВ	AaВb
Ab	AAВb	AAbb	AaВb	Aabb
aB	AaВВ	AaВb	aaВВ	aaВb
ab	AaВb	Aabb	aaВb	aabb

F_2 , расщепление по фенотипу:
 9A– B– : 3A–bb : 3aa B– : 1aabb
 длинная длинная короткая короткая
 черный белый черный белый

Рис. 3. Закон независимого наследования и комбинирования признаков

Независимое комбинирование признаков следует из всех 16 возможных генотипов, учтенных при записи в решетке Пеннета, причем вероятность появления длинношерстных-черных потомков 9/16, длинношерстных-белых и короткошерстных-черных - по 3/16, а короткошерстных-белых - 1/16. Из всех возможных комбинаций признаков наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении 9:3:3:1 или $(3:1)^2$. Независимое наследование признаков вытекает из анализа расщепления по каждой паре признаков отдельно (12 A– длинношерстные : 4aa короткошерстные; 12B– черный : 4bb белый) или, сокращая на общий множитель, получаем - 3:1). Отсюда следует, что дигибридное скрещивание представляет собой два моногибридных, идущих независимо друг от друга, то есть размер наследуется независимо от цвета.

Указанный закон выполняется в том случае, если гены, определяющие разные признаки локализируются в разных парах гомологичных хромосом, то есть, не сцеплены. Поэтому в общем случае расщепление в F_2 можно

рассчитать по формуле $(3:1)^n$, где n - число признаков, по которым различаются скрещивающиеся особи.

Гены могут экспрессироваться не только как доминантные или рецессивные аллели, а возможны и другие аллельные взаимодействия, которые проявляются как: неполное доминирование, кодоминирование и множественный аллелизм. 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. Каждый ген характеризуется определенным уровнем изменчивости и следовательно, наличием вариантов аллелей, различающихся набором нуклеотидов. Принято выделять несколько вариантов аллелей: нормальные, мутантные, полиморфные и летальные.

Нормальными аллелями или аллелями дикого типа называют таковые, 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. Варианты нормальных аллелей называют генетическим полиморфизмом или полиморфными аллелями. Они часто используются в различных областях медицинской генетики в качестве удобных генетических маркеров. Набор аллелей индивидуума по одному или нескольким полиморфным маркерам называется гаплотипом.

Мутантные аллели вызывают изменения работы генов и кодируют измененный или аномальный продукт гена, функции которого нарушаются, однако, могут остаться и прежними. Утрата функции генного продукта обычно приводит и к изменению фенотипа, например, к патологическому признаку.

В популяциях мутантные аллели встречаются гораздо реже нормальных, так как оказывают отрицательное влияние на общую

жизнеспособность и потому подвергаются давлению естественного отбора. Мутации разных генов ассоциированы с наследственными болезнями человека.

Продукты большинства генов жизненно необходимы организму. Если в результате мутации продукт гена отсутствует, то носители рецессивных леталей рецессивные гомозиготы (aa) обычно погибают. Такие летальные аллели у человека вызывают внутриутробную гибель, гибель в раннем детском возрасте и реже во взрослом состоянии. Рецессивные летали могут проявляться и у гетерозиготных фенотипически здоровых носителей. Гетерозиготные родители детей, больных муковисцидозом или ФКУ имеют сниженный уровень активности соответствующих ферментов, который, тем не менее, обеспечивает им нормальный фенотип. Однако гетерозиготы по гену муковисцидоза имеют повышенную склонность к заболеваниям ВДП, а гетерозиготы по ФКУ имеют повышенный риск спонтанного прерывания беременности. Доминантные летали встречаются достаточно редко, но у человека доминантные гомозиготы по дефектному гену рецептора к гормону роста соматотропину погибают внутриутробно, а гетерозиготы имеют яркую клиническую картину ахондроплазии.

Сочетания нормальных и мутантных аллелей различных генов определяют индивидуальную наследственную конституцию каждого человека. Таким образом, люди отличаются между собой по генотипам, а не по наборам генов.

II. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

2.1 Клетка является единицей всего живого: она обладает способностью размножаться, видоизменяться и реагировать на поступающие извне сигналы. В 1838 - 1939 гг. немецкие ученые - ботаник М.Шлейден и зоолог Т. Шванн, обобщили результаты наблюдений о строении организмов в единую теорию, утверждавшую, что клетки, содержащие ядра,

представляют собой структурную и функциональную основы всех живых существ. Другой немецкий ученый Р. Вирхов постулировал еще одно положение клеточной теории о том, что каждая новая клетка может возникнуть только путем деления предшествующей клетки (рис.4).

Организм взрослого человека включает в себя примерно $5 \cdot 10^{13}$ клеток. Для поддержания нормального состояния многоклеточности каждую секунду должны образовываться миллионы клеток. В случае прекращения деления всех клеток организма человек погибает через несколько дней, как это происходит после радиационного облучения. Изучение процессов клеточного деления представляет собой несомненный научный и практический интерес, поскольку деление обеспечивает биологическое бессмертие клеток путем непрерывного обновления цитоплазмы и безошибочного воспроизведения генетического материала.

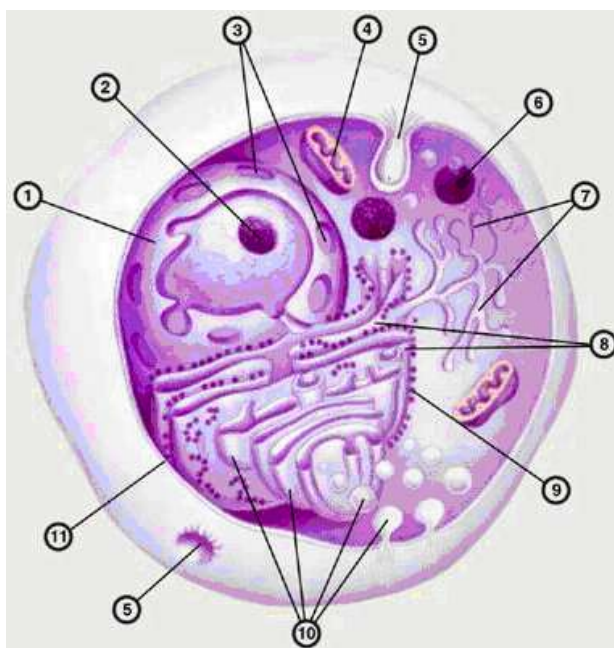


Рис. 4. Схема строения эукариотической клетки:
1 — ядро; 2 — ядрышко; 3 — поры ядерной оболочки; 4 — митохондрия;
5 — эндоцитозное впячивание; 6 — лизосома; 7 — агранулярный
эндоплазматический ретикулум; 8 — гранулярный эндоплазматический
ретикулум; 9 — рибосомы; 10 — комплекс Гольджи; 11 — плазматическая мембрана (<http://dic.academic.ru>)

2.1. Клеточный цикл

Время жизни клетки от одного деления до другого называется клеточным циклом. Длительность клеточных циклов в разных тканях человеческого организма различна. Эмбриональные клетки, к примеру, делятся каждый час, клетки эпителия кишки - один-два раза в сутки, клетки печени - один раз в год, а нервные клетки практически не делятся.

2.2. Митоз

Митоз - это не прямое деление клетки с образованием фигур деления, при котором из одной диплоидной материнской клетки образуются две дочерние диплоидные клетки идентичные материнской (рис.5). Митотическое деление характерно только для эукариотических клеток.

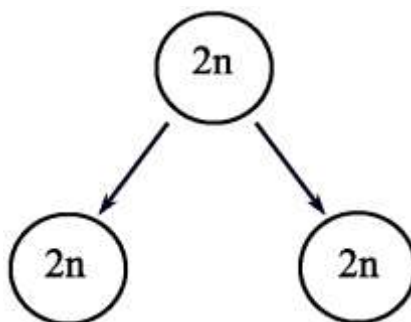


Рис. 5. Образование двух дочерних диплоидных клеток идентичных материнской

Диплоидной называют клетку, имеющую двойной набор хромосом, в котором каждая хромосома имеет себе пару или гомолога. Гомологами или гомологичными называют хромосомы одинаковой формы и размера, несущие гены, отвечающие за одни и те же признаки. В каждой паре гомологов один получен от отца, а другой - от матери.

Биологическое значение митоза состоит в том, что он обеспечивает равномерное распределение генетической информации между двумя дочерними клетками. Благодаря ему происходят рост и развитие организмов, бесполое размножение и регенерация органов и тканей.

2.3. Мейоз

Мейоз - деление клеток, при котором происходит уменьшение числа хромосом, и из диплоидной материнской клетки образуются гаплоидные дочерние. Мейоз состоит из двух последовательных делений: первое - редукционное или уменьшительное, в котором число хромосом уменьшается в два раза, и второе - эквационное или уравнивательное, в котором сохраняется число хромосом (рис.6).

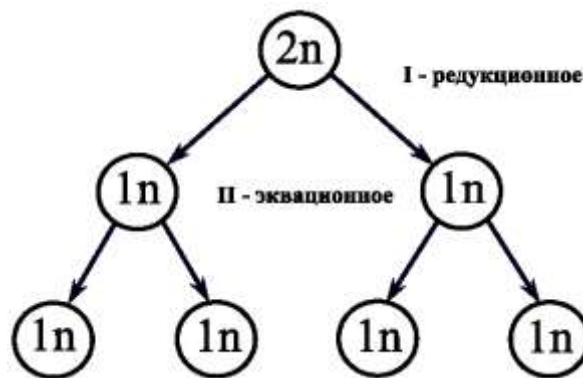


Рис. 6. Деления мейоза

Мейоз характерен только для незрелых половых клеток. Он обеспечивает поддержание постоянного числа хромосом у особей одного вида, благодаря тому, что гаплоидные половые клетки (гаметы) сливаются и образуют диплоидную зиготу, из которой развивается диплоидный организм (рис. 7).



Рис. 7. Восстановление диплоидного набора хромосом при оплодотворении

Мейоз является источником генотипической изменчивости, которая обеспечивается результатами кроссинговера и независимым расхождением негомологичных хромосом (рис.8, 9).

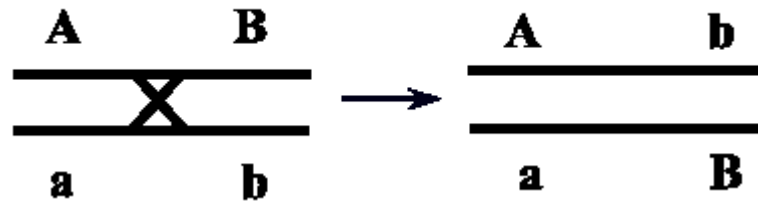


Рис. 8. Перекомбинация генов в результате кроссинговера

Следствием кроссинговера является возникновение новых комбинаций генов Ab и aB.

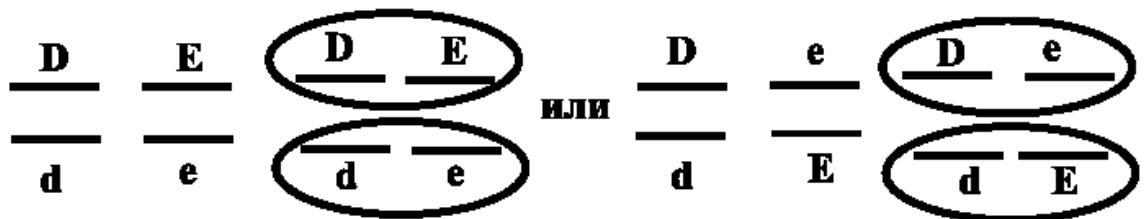


Рис. 9. Независимое расхождение независимых хромосом

Независимое поведение негомологичных хромосом приводит к возникновению всех их возможных комбинаций - DE, de или De и dE.

В результате одного деления мейоза образуется четыре гаплоидные клетки. В гаметах человека имеется 23 хромосомы из 46, поэтому у одной особи может образоваться 2^{23} разнообразных гамет, а кроссинговер дополнительно увеличивает генетическое разнообразие.

Различия в процессах митоза и мейоза представлены в итоговом рис. 10.

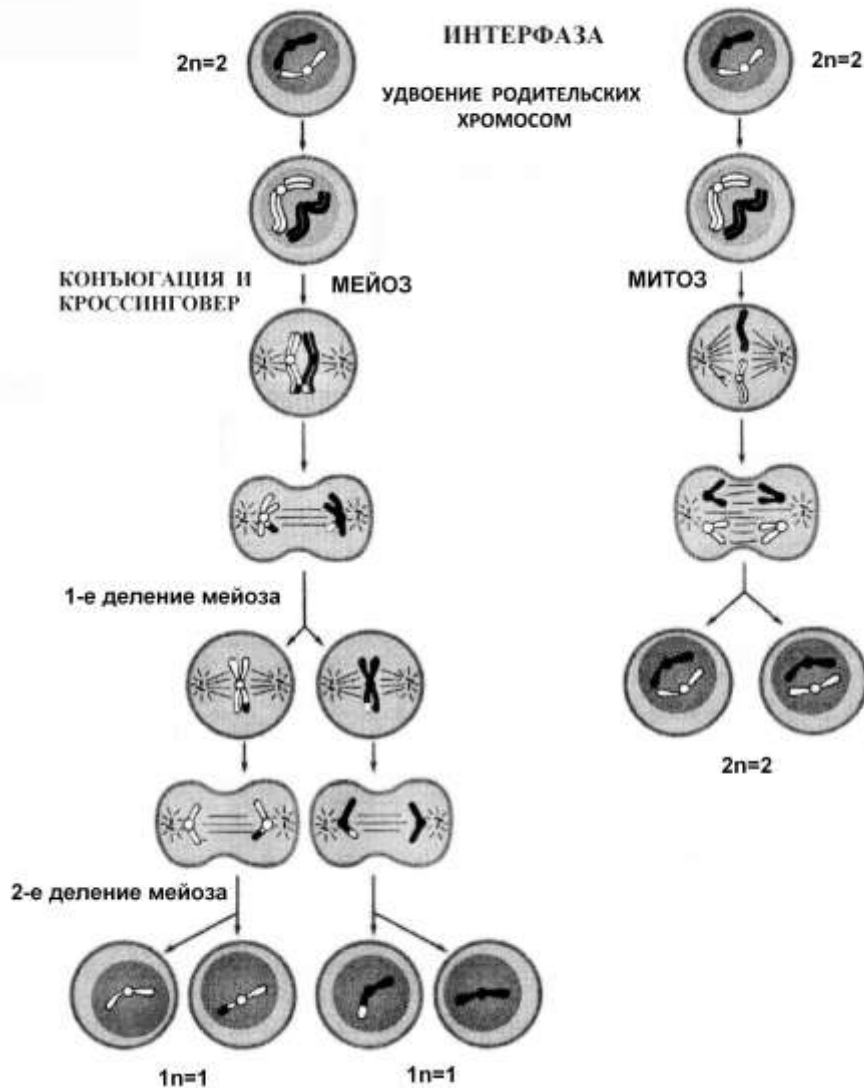


Рис. 10. Отличия митоза от мейоза (из [18] с изм.)

2.4. Хромосомная теория наследственности

В первой половине XX века Томасом Морганом была постулирована хромосомная теория наследственности. Он показал, что гены расположены в хромосомах линейно, и каждый ген имеет свое местоположение на хромосоме - локус. Гены, локализованные в одной хромосоме, называются сцепленными и образуют группу сцепления. Число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом. Сцепленные гены наследуются преимущественно вместе. Их сцепление не абсолютно, между ними может происходить кроссинговер, причем вероятность этого возрастает с увеличением расстояния между генами, которое между генами измеряется в

процентах кроссинговера или в сантиморганидах (сМ) или морганидах (М), названных так в честь Томаса Моргана.

Считается, что два гена одной хромосомы находятся на расстоянии 1 сантиморганиды (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. Сцепленные гены в результате мейоза оказываются в геметах вместе. Между генами может происходить кроссинговер, поэтому родительские гены могут передаваться потомству в разных комбинациях. Частота образования рекомбинантных гамет будет зависеть от частоты кроссинговера или от расстояния между генами. Оценка частоты кроссинговера позволяет строить карты генов. При полном сцеплении двух генов, то есть 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 и некроссоверные гаметы и, чем больше расстояние между генами, тем выше доля кроссоверных гамет. Если величина кроссинговера составит 50 сМ (50%), то вероятности образования кроссоверных и некроссоверных гамет равны между собой и составляют по 25% каждого вида (рис.11).

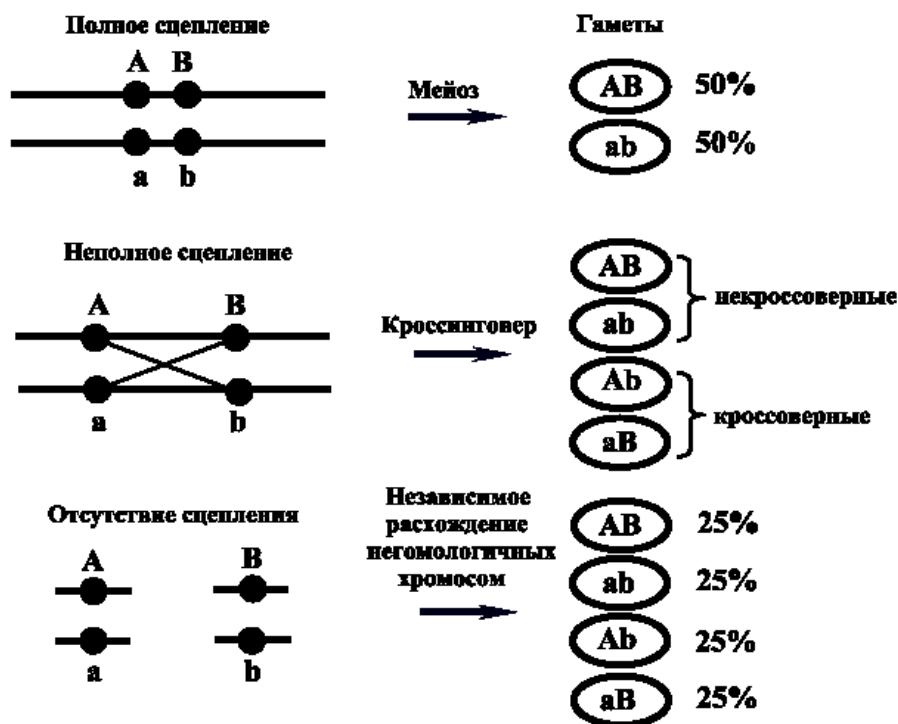
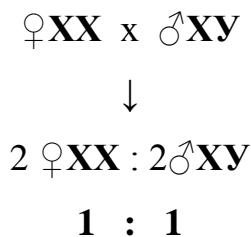


Рис. 11. Образование гамет при полном и неполном сцеплении генов

В указанном случае трудно отличить сцепленное наследование от несцепленного независимого.

В 1956 году Дж.Тийо и А.Ливан, при обработке гистологических препаратов колхицином, определили, что у человека 46 хромосом или 23 пары. Колхицин задерживает деление клеток 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, - это гоносомы или половые хромосомы - X и Y. Половые хромосомы женщин представлены двумя гомологичными X-хромосомами, а половые хромосомы мужчин X и Y - негомологичными 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 (представлено на схеме).



Хромосомы X и Y не гомологичны друг другу, на Y - хромосоме нет генов соответствующих локусам X-хромосомы. Y-хромосома несет небольшое количество генетической информации, и в основном представлена гетерохроматиновыми блоками (рис. 12).

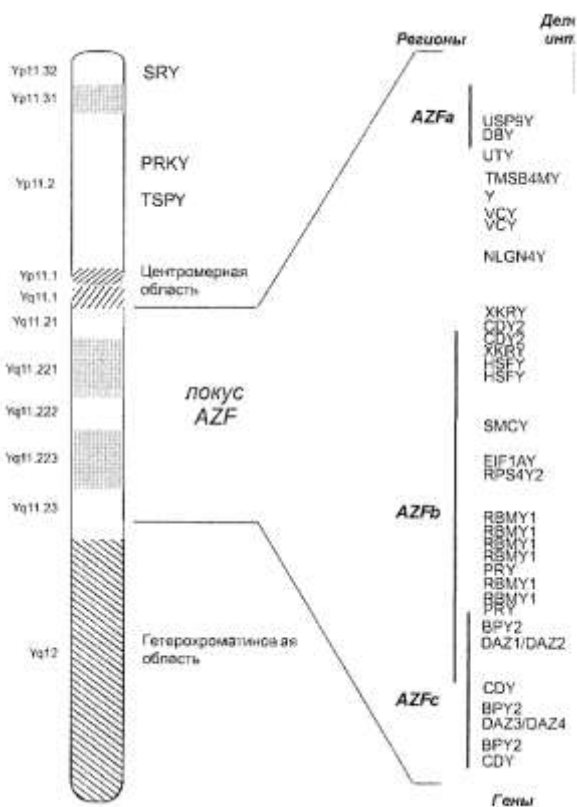


Рис. 12. Карта Y-хромосомы (<http://medicalplanet.su>)

В настоящее время на Y-хромосоме выявлено примерно 20 генов, отвечающих за развитие тестикул и процесс сперматогенеза, причем главным геном является ген SRY. Продукт гена SRY - это транскрипционный фактор, который обеспечивает дифференцировку зародышевых гонад в семенники, а также запускает целый каскад других

генов, участвующих в половой дифференцировке по мужскому типу. Аутосомными генами половой дифференцировки человека являются гены - SOX9, WT1, SF1, их экспрессия обнаруживается в семенниках и других генитальных тканях, а также связана с метаболизмом стероидных гормонов.

На концевых участках плеч Y хромосомы выявлены небольшие псевдоаутосомные области. Они могут вовлекаться в рекомбинацию или кроссинговер и экспрессируются не только в семенниках, но и в других тканях организма. По-видимому, такие гены можно отнести к генам обще клеточных функций. Те гены Y-хромосомы, которые не имеют гомологии на X-хромосоме, экспрессируются только в семенниках.

В 1961 году французская исследовательница М.Лайон выдвинула гипотезу о том, что у особей женского пола одна из X-хромосом инактивируется. Этот процесс называется лайонизацией. В разных клетках случайной инактивации могут подвергаться X-хромосомы отцовского или материнского происхождения. По этой причине женщины гетерозиготные по генам, сцепленным с X-хромосомой ($X^A X^a$) являются естественными мозаиками, в разных клетках их тела работает либо нормальный аллель А, либо рецессивный - а. 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. Его обнаружение является самым простым способом цитогенетического определения половой принадлежности. Инактивация X-хромосомы достигается путем ее суперспирализации, что приводит к невозможности транскрипции генов и выключает последние. В X-хромосоме идентифицировано более 1000 генов (рис. 13), а в Y-хромосоме только 100 генов, поэтому инактивация одной из X-хромосом приводит к уравниванию дозы работающих генов у мужчин и женщин. Такое явление называют эффектом дозовой компенсации.

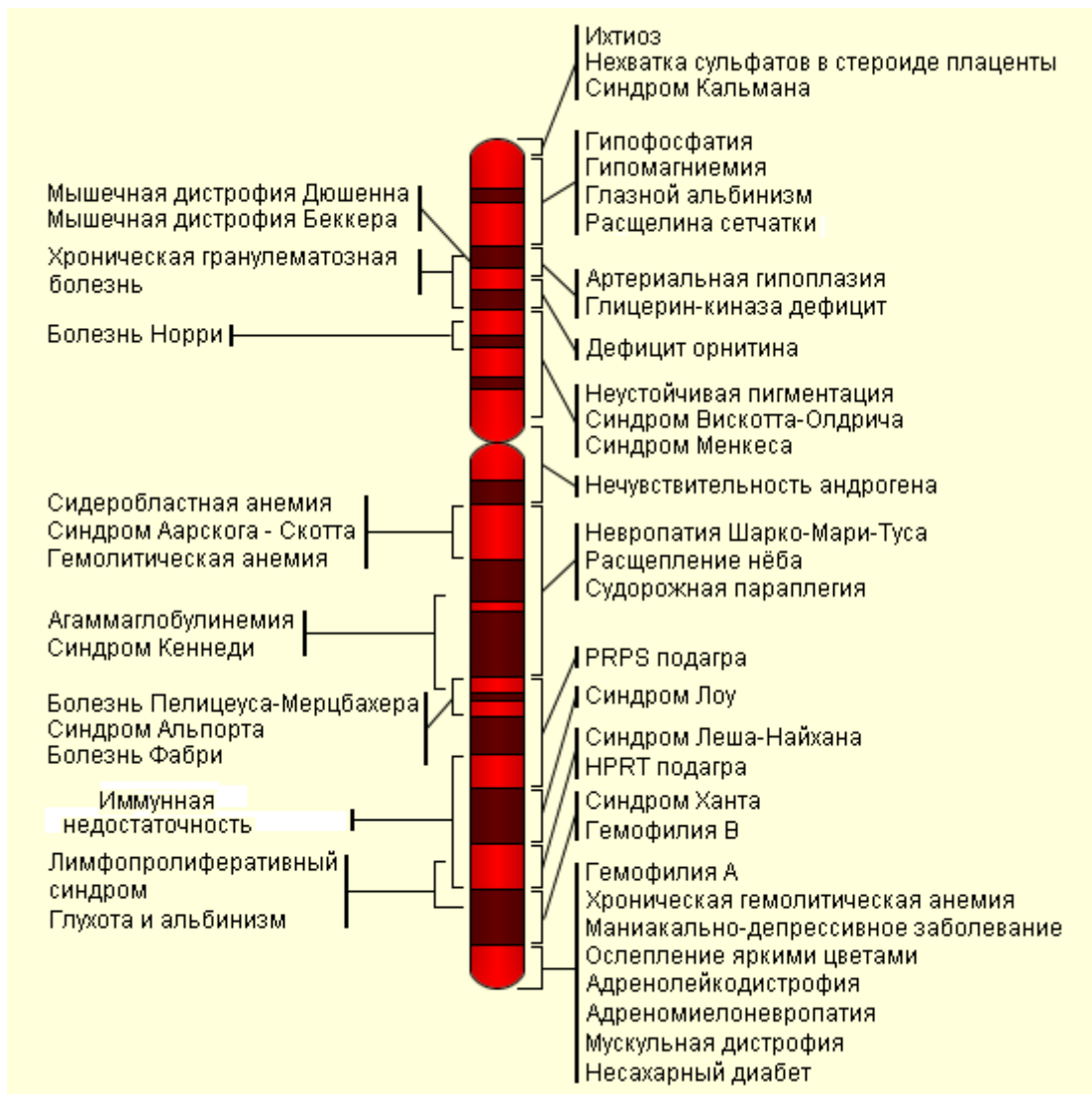


Рис. 13. Генетическая карта болезней, сцепленных с X-хромосомой (www.ebio.ru)

2.5. Генетические карты

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

Генетические карты отражают расположение генов и расстояние между ними на хромосомах. На них принято указывать положение центромер, теломер, участков гетерохроматина и других хромосомных маркеров. Возможность построения карт генов обусловлена линейным характером и

постоянным местоположением генов в хромосомах. Они являются видовым признаком, то есть каждый вид характеризуется своим расположением генов.

В начале 70-х годов прошлого столетия были разработаны методы дифференциального окрашивания хромосом, которые произвели революцию в цитогенетике (рис. 14).

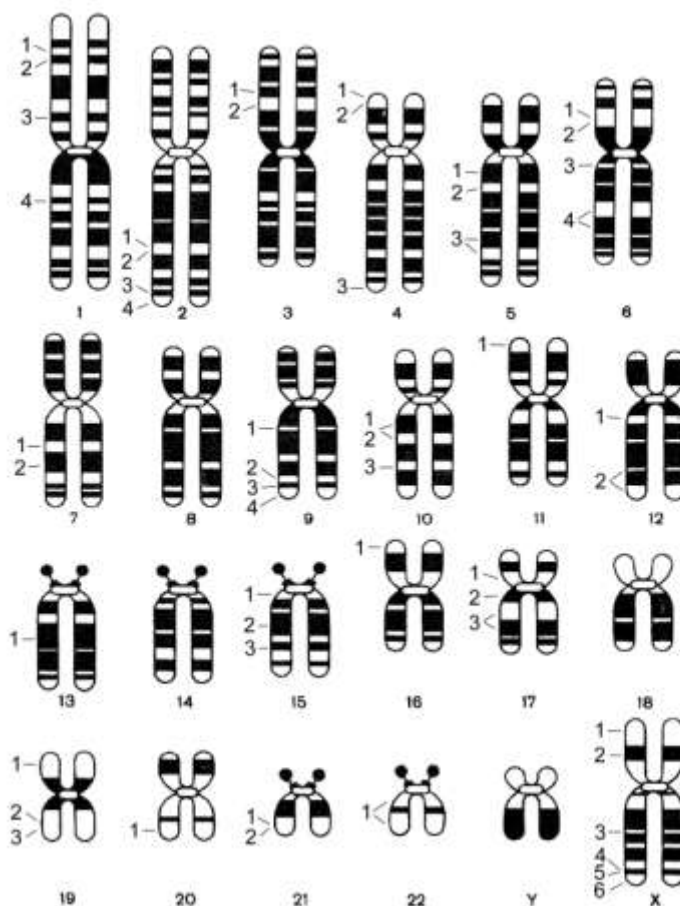


Рис.14. Схема дифференциального окрашивания хромосом
(www.zubrilka03.narod.ru)

Данные о группах сцепления и картированных генах имеют практическое значение для дифференциальной диагностики наследственных болезней и для выяснения их причин, а также открывают возможности их лечения. В таблице 3 представлена локализация генов известных наследственных заболеваний человека на хромосомах.

Локализация генов наиболее распространенных моногенных болезней человека. Таблица 3.

Хро-мо-сома	Локализация	Ген	№ болезни *)	Нозологическая форма
1	1p34.3-p32.3	<i>COL8A2</i>	1.1	2 аллельных варианта дистрофии роговицы глаза
	1p33-p32.2	<i>COL9A2</i>	1.2	множественная эпифизарная дисплазия
	1p21	<i>COL11A1</i>	1.3	синдром Стиклера 2
	1q22	<i>MPZ</i>	1.4	болезнь Шарко-Мари-Тус, 1В
2	2q31	<i>COL5A2</i>	2.1	синдром Элерса-Данло, I и II
	2q31	<i>COL3A1</i>	2.2	синдром Элерса-Данло, IV
	2q36-q37	<i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i>	2.3	синдром Альпорта, аутосомно-рецессивный
	2q37	<i>COL6A3</i>	2.4	аллельные миопатии Бетлема и Ульриха
3	3p22	<i>TGFBR2</i>	3.1	синдром Марфана, тип II и 2 аллельных синдромов аневризмы аорты
	3p21.3	<i>COL7A1</i>	3.2	8 аллельных вариантов дистрофического буллезного эпидермолиза
4	4p16.3	<i>IDUA</i>	4.1	аллельные синдромы Гурлера и Шейе
	4p16.3	<i>HD</i>	4.2	хорея Гентингтона
	4q35-qter	<i>FSHD1</i>	4.3	лице-лопаточно-плечевая миодистрофия Ландузи-Дежерина
5	5q12.2-q13	<i>SMN1</i>	5.1	спинальная амиотрофия, проксимальная
	5q13	<i>HEXB</i>	5.2	болезнь Зандхоффа
	5q23-q31	<i>FBN2</i>	5.3	синдром Билса
6	6p21.3	<i>COL11A2</i>	6.1	отоспондилометафизарная дисплазия; синдром Стиклера 3
	6p21.3	<i>CYP21A2</i>	6.2	адреногенитальный синдром
	6q13	<i>COL9A1</i>	6.3	множественная эпифизарная дисплазия

	6q21-q22.3	<i>COL10A1</i>	6.4	метафизарная дисплазия
7	7q22.1	<i>COL1A2</i>	7.1	несовершенный остеогенез, синдром Элерса-Данло, VII типа
	7q31.2	<i>CFTR</i>	7.2	муковисцидоз
9	9q13	<i>GALT</i>	9.1	галактоземия, классическая
	9q32-q34	<i>TSC1</i>	9.2	туберозный склероз 1
	9q33-q34	<i>TGFBR1</i>	9.3	2 аллельных синдрома Фурлонга и Лосса-Диетза
	9q34.2-q34.3	<i>COL5A1</i>	9.4	синдром Элерса-Данло, I и II типов
10	10q21-q22	<i>PSAP</i>	10.1	болезнь Гоше
	10q21.1-q22.1	<i>EGR2</i>	10.2	болезнь Шарко-Мари-Тус, 1D
	10q24.3	<i>COL17A1</i>	10.3	2 аллельных варианта атрофического буллезного эпидермолиза
11	11p15.4-15.1	<i>SMPD1</i>	11.1	болезнь Ниманна-Пика
12	12q13.11-q13.2	<i>COL2A1</i>	12.1	13 аллельных вариантов хондродисплазии и артроофтальмопатии
	12q22-24	<i>PAH</i>	12.2	фенилкетонурия
13	13q14.3-q21.1	<i>ATP7B</i>	13.1	болезнь Вильсона-Коновалова
15	15q11-13		15.1	синдромы Прадера-Вилли и Энгельмана
	15q21.1	<i>FBN1</i>	15.2	5 аллельных вариантов синдрома Марфана I типа
	15q23-q24	<i>HEXA</i>	15.3	болезнь Тея-Сакса
16	16p13.3	<i>TSC2</i>	16.1	туберозный склероз 2
17	17p11.2	<i>PMP22</i>	17.1	болезнь Шарко-Мари-Тус, 1A
	17q11.2	<i>NF1</i>	17.2	нейрофиброматоз I
	17q21.31-q22	<i>COL1A1</i>	17.3	несовершенный остеогенез, синдром Элерса-Данло, VII
19	19p13.2	<i>COL5A3</i>	19.1	синдром Элерса-Данло, I и II
	19q13.1	<i>TGFBI</i>	19.2	диафизарная дисплазия Камурати-Энгельманна
	19q13.3	<i>DM</i>	19.3	миотоническая дистрофия
20	20q13.3	<i>COL9A3</i>	20.1	множественная эпифизарная дисплазия
21	21q22.3	<i>COL18A1</i>	21.1	синдром Кноблоха

	21q22.3	<i>COL6A1</i> , <i>COL6A2</i>	20.2	аллельные миопатии Бетлема и Ульриха
22	22q11.21-13.1	<i>NF2</i>	22.1	нейрофиброматоз II
X	Xp22.2	<i>PEX</i>	X.1	фосфатдиабет
	Xp21.2	<i>DMD</i>	X.2	миодистрофия Дюшенна/Беккера
	Xq22.3	<i>COL4A5</i>	X.3	синдром Альпорта, X-сцепленный
	Xq27.1-2	<i>F9</i>	X.4	гемофилия В
	Xq27.3	<i>FRAXA</i>	X.5	синдром Мартина-Белл
	Xq28	<i>F8C</i>	X.6	гемофилия А

*) первая цифра – номер хромосомы, вторая – номер гена данной хромосомы

III. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

3.1. Строение нуклеиновых кислот

Согласно хромосомной теории гены - носители наследственной информации, располагающиеся в хромосомах. Экспериментальные исследования О.Эвери с соавт. в 1944 г. по трансформации с использованием инфицированных вирусами бактерий показали, что носителем наследственной информации является ДНК. Определение химической структуры и пространственной организации молекул ДНК явилось одним из самых ярких открытий XX века. В 1953г. Дж.Уотсон и Фр.Крик на основании рентгеноструктурного анализа кристаллов ДНК, выполненного Р.Франклин, предложили модель строения ДНК, которая представляет собой две полимерные взаимозакрученные цепи, образующие форму правосторонней двойной спирали (рис.15).

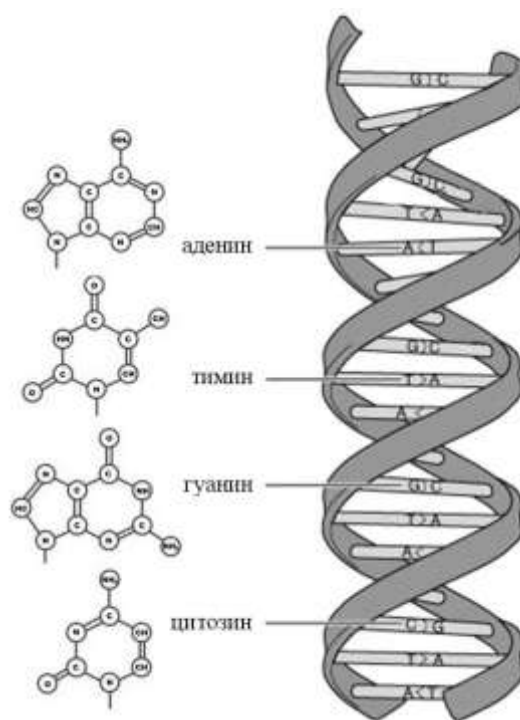


Рис. 15. Двойная спираль ДНК [18]

Мономерами ДНК являются дезоксирибонуклеотиды. Каждый нуклеотид состоит из азотистого основания, 5-углеродного сахара дезоксирибозы и остатка фосфорной кислоты.¹

IV. ГЕНОТИП И ФЕНОТИП

Менделевские закономерности выполняются при наличии двух основных условий:

1. Один признак контролируется одним геном.
2. В случае полигибридного скрещивания гены, контролирующие разные признаки, находятся в разных парах гомологичных хромосом.

При этих условиях любой признак организма является продуктом реализации информации конкретного гена. Поскольку одни гены в организме вступают во взаимодействие с другими, то эффект их экспрессии может меняться в зависимости от специфичности гена и от влияния факторов внешней среды. Взаимодействия генов по-разному отражаются на фенотипе,

¹ Более подробно строение ДНК описано в учебном пособии «Молекулярная биология и патология клетки»

что находит свое проявление в отклонении от менделевских соотношений. Различают аллельные и неаллельные взаимодействия генов.

4.1. Аллельные взаимодействия

4.1.1. Множественный аллелизм. Наследование групп крови системы АВН

Учение о группах крови возникло из потребностей клинической медицины. В 1901 г. венский врач К.Ландштейнер обнаружил антигенные различия эритроцитов человека. Он показал, что плазма или сыворотка крови одних людей способна агглютинировать или склеивать эритроциты других людей. Этот процесс был назван изогемагглютинацией. Его основой является наличие на эритроцитах гликофинголипидов, 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.

Антиген Н является предшественником для образования антигенов А и В. В том случае, когда к антигену Н с помощью фермента галактозилтрансферазы присоединяется N-ацетилгалактозамин, то образуется антиген А, если же присоединяется просто галактоза, то образуется антиген В (рис. 16).

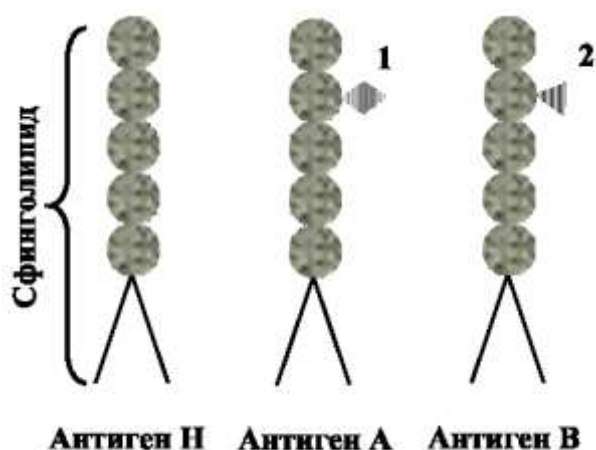


Рис. 16. Структура эритроцитарных антигенов системы АВН
1 - N-ацетилгалактозамин; 2 - галактоза

Галактозилтрансфераза кодируется геном I (сокр. от слова изогемаг-
 глутинация), который локализован в длинном плече 9 хромосомы. Ген I
 имеет несколько аллельных состояний: I^A , I^B и I^0 . Аллель I^0 кодирует
 неактивный фермент и у носителей генотипа I^0I^0 образуется только
 предшественник H. Аллели I^A и I^B кодируют разные изоформы фермента,
 пришивающие разные углеводные остатки к предшественнику H. 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. 4).

Генотипы и фенотипы в системе групп крови АВН. Таблица 4.

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

При группе крови 0(I) в ее плазме присутствуют антитела против антигенов A и B. Если человеку с 0(I) группой крови перелить кровь любой

другой, то произойдет агглютинация (слипание) эритроцитов и разовьется гемолитический шок. В тоже 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 являются «универсальными донорами». Однако в повседневной практике при переливании крови пользуются иным правилом: переливается только одногруппная кровь и только по жизненным показаниям. В случае отсутствия одногруппной крови во избежание посттрансфузионных осложнений можно перелить небольшое количество иногруппной совместимой крови. Установлено, что эритроцитарные антигены могут существовать в различных вариантах: 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 (A и B), каждая из которых встречается примерно у трети населения, в сыворотке крови присутствуют антитела соответственно либо против антигена B, либо против антигена A. Поэтому людям с этими группами крови можно переливать или кровь той же самой группы, либо кровь группы 0 (I). При четвертой группе крови AB (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 (табл. 5 и рис. 17).

Совместимость (+) групп крови по системе АВН. Таблица 5.

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	+	+	+	+

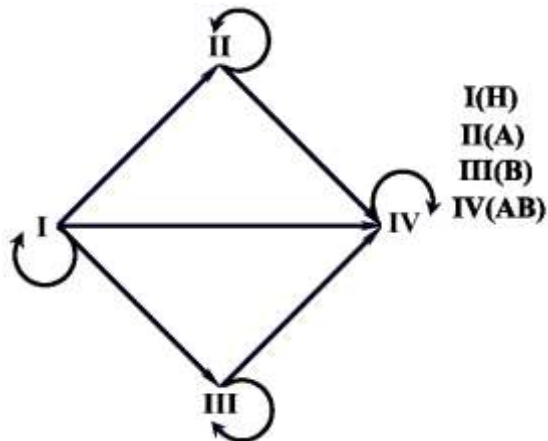


Рис. 17. Совместимость групп крови

4.1.2 Система резус-фактора

Система групповых антигенов, называемая резус-фактором (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 , обусловленном делецией гена RHD . От 0,2% - 1% людей имеют особый «слабый» вариант антигена D , обозначаемый D^u . Причиной его появления 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.

Независимо от подробностей взаимоотношений между ними, основное правило сохраняется неизменным: резус-отрицательная принадлежность крови определяется отсутствием или «слабым» вариантом антигена *D*.

Знание групповой принадлежности по Rh-системе имеет огромное значение для предотвращения резус-конфликта между матерью и плодом, который может возникнуть во время беременности. Частота людей с резус-положительной принадлежностью – Rh(+), составляет 85%, остальные 15% являются резус-отрицательными – Rh(-). Если у резус-отрицательной женщины муж имеет резус-положительную принадлежность, то с высокой вероятностью ребенок окажется резус-положительный, и тогда может возникнуть резус-конфликт между плодом и матерью. В 15% подобных случаев после седьмой недели беременности, когда в крови плода появляются зрелые эритроциты, в крови матери с Rh(-) могут начать вырабатываться специфические противорезусные антитела. Через плаценту они попадают в кровь плода и в отдельных случаях могут там накапливаться в большом количестве, вызывая агглютинацию эритроцитов и их разрушение. Как правило, первая беременность заканчивается благополучно, мертворождения и выкидыши встречаются 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, и после первых родов резус-отрицательная мать будет сенсibilизирована к резус-положительным антигенам ребенка. Подобная сенсibilизация может происходить и при абортax, 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 быть разрушение красных кровяных телец плода и проявление 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 в психическом развитии.

Степень поражения центральной нервной системы и других органов зависит от уровня непрямого билирубина, поступающего в кровь из разрушенных эритроцитов, и длительности гипербилирубинемии. Наиболее эффективным средством лечения гемолитической болезни новорожденных является обменное переливание крови в первые сутки жизни (а иногда и внутриутробно), способствующее 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 внутриматочном вмешательстве во время первой беременности (медицинский аборт, самопроизвольный выкидыш с последующим выскабливанием, роды) показано введение анти-Д-иммуноглобулина. Этот препарат снижает резус-сенсibilизацию беременной, то есть её чувствительность к резус-фактору и соответственно формированию резусных антител. Введение анти-Д-иммуноглобулина при повторных беременностях не показано, так как женщина уже сенсibilизирована, то есть чувствительна к резус-фактору, и имеет резусные антитела. Женщина с Rh(-) непременно должна обсудить с врачом-генетиком проблемы профилактики рождения ребенка с последствиями билирубиновой энцефалопатии в виде тяжелого детского церебрального паралича.

В редких случаях конфликт возникает и по АВН системе, но протекает в более легкой форме, чем при резус-конфликте. Поэтому будущие родители должны знать свою группу крови не только по Rh, но и по АВН системе.

4.1.3 Полное и неполное доминирование аллельных генов

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

Полное доминирование - это явление полного подавления одного аллеля действием другого, т.е. достаточно присутствия одного доминантного аллеля для того, чтобы признак проявился. Так, для проявления II(A) и III(B) группы крови в системе АВН достаточно в генотипе хотя бы одного доминантного аллеля I^A или I^B , соответственно.

Огромное число признаков организмов характеризуются неполным доминированием, то есть, один ген не может полностью подавить проявление другого, при этом гибриды имеют промежуточный фенотип. В случае неполного доминирования в потомстве гибридов наблюдается совпадение расщепления по фенотипу и генотипу в соотношении 1:2:1. У человека примером неполного доминирования является наследование серповидноклеточной анемии. Гетерозиготные носители доминантной мутации (Ss) в гене гемоглобина имеют промежуточную серповидную форму эритроцитов, обеспечивающую 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.

Другим примером неполного доминирования может служить наследование IV группы крови в системе АВН. Носители этой группы крови на поверхности своих эритроцитов имеют антиген А и В, то есть аллель I^A не подавляет I^B и оба они проявляются в фенотипе. Такое совместное проявление аллелей часто называют кодоминированием. В потомстве родителей с IV группой крови наблюдается расщепление в соотношении : 25% потомков со II группой крови, 50- с IV группой крови и 25% - с III, то есть 1:2:1 (рис. 18).

P:	$I^A I^A$	x	$I^B I^B$
	II		III
гаметы:	I^A	↓	I^B
потомство F₁:	$I^A I^B$		

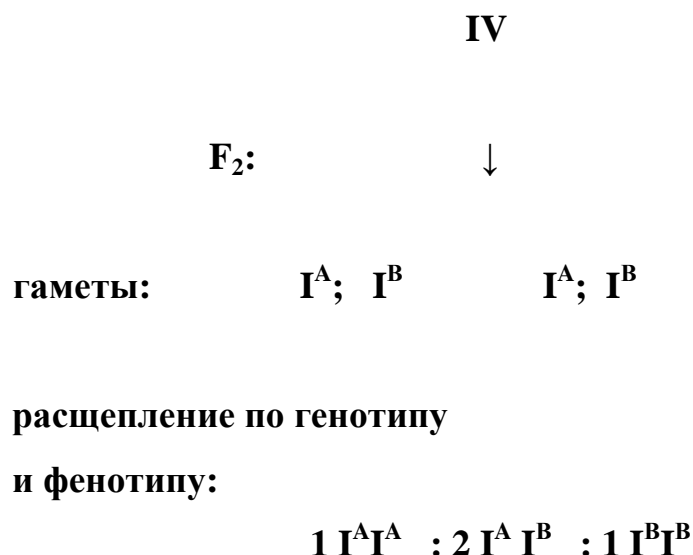


Рис. 18. Схема наследования групп крови при кодоминировании

4.1.4. Плейотропия

Плейотропия - это множественное действие одного гена, которое обусловлено тем, что он может опосредованно воздействовать на проявление нескольких признаков.

Плейотропное действие гена может быть обусловлено влиянием его продукта на разные биохимические реакции или его взаимодействием с продуктами других генов.

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, участвующего в сборке коллагена III типа и 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, часто 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 серповидно-клеточной анемии у больных обнаруживается доминантная мутация в гене β -цепи гемоглобина, приводящая к замене глутаминовой кислоты на валин в 6-ом положении гемоглобина. Больные серповидно-клеточной анемией являются доминантными гомозиготами SS и не имеют нормального гемоглобина A (HbA). Гемоглобин S полимеризуется с образованием волокон или пучков. 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 не эффективно переносят кислород ко всем внутренним органам, что вызывает серьезную анемию, приводящую к гибели в детском возрасте.

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

V. КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Классификация наследственных болезней достаточно условна, но можно выделить четыре основных группы.

I. Моногенные менделирующие заболевания. Они выявляются у 2,5% населения Земного шара, и их частота составляет от 1:500 до 1:50000 новорожденных. Наиболее распространенные моногенные болезни представлены в таб. 5.

Таблица 5. Моногенные болезни (по [6]).

Тип наследования	Заболевания	Частота встречаемости
АД	Семейная гиперхолестеринемия	1:500
АД	Нейрофиброматоз I-го типа	1:3000
АД	Синдром Марфана	1:20000
АД	Синдром несовершенного остеогенеза	1:20000
АД	Хорея Гентингтона	1:25000
АР	Муковисцидоз	1:3500
АР	Альбинизм	1:10000
АР	Фенилкетонурия	1:12000
Х-сцепленное	Миопатия Дюшена	1:3500
Х-сцепленное	Синдром ломкой X-хромосомы	1:4000
Х-сцепленное	Гемофилия А	1:10000
Х-сцепленное	Гемофилия В	1:20000
Х-сцепленное	Синдром тестикулярной феминизации	1:64000

II. Хромосомные синдромы. Они обусловлены изменением числа или структуры хромосом. Наиболее часто встречающиеся хромосомные синдромы, совместимые с жизнью представлены в таб. 6.

Таблица 6. Хромосомные синдромы

Гетероплоидия	Заболевания	Кариотип
моносомия X	Синдром Тернера-Шерешевского	45,X0
трисомия	Синдром Дауна	47, XX, +21 47, XY, +21
трисомия	Синдром Эдвардса	47, XX, +18 47, XY, +18

трисомия	Синдром Патау	47, XX, +13 47, XY, +13
трисомия по половым хромосомам	Синдром трипло-Х	47, XXX 48, XXXX (X)
трисомия по половым хромосомам	Синдром Кляйнфельтера	47, XXY 48, XXX(X)Y
трисомия по половым хромосомам	Синдром YY	47, XYY 48, XYY(Y)
хромосомные перестройки	Синдром Реторе или дупликация короткого плеча 9-ой хромосомы	46, XX, 9P+ 46, XY, 9P+
хромосомные перестройки	Синдром «кошачьего крика» или делеция короткого плеча 5-ой хромосомы	46, XX, 5P- 46, XY, 5P-

III. Мультифакториальные или многофакторные болезни, их проявление зависит от наличия мутаций в соответствующих генах и от провоцирующего действия внешней среды. К этим болезням можно отнести: диабет, бронхиальную астму, шизофрению, эпилепсию, ишемическую болезнь сердца, атеросклероз и эссенциальную гипертензию и т.д.

IV. Моногенные болезни с нетрадиционным типом наследования, отличающимся от менделевского (например, митохондриальные болезни).

VI. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОГЕННЫХ МЕНДЕЛИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

6.1. Генетическая гетерогенность моногенных заболеваний

Клинические проявления одного и того же заболевания у разных больных могут различаться. Это объясняется генетической гетерогенностью наследственной патологии, которая может быть обусловлена разными мутациями в одном гене (аллельная гетерогенность), либо мутациями в разных генах (локусная гетерогенность).

Аллельная гетерогенность обусловлена тем, что разные мутации одного гена по-разному влияют на его экспрессию. Так, например, мутации в гене CFTR приводят к нарушению транспорта хлора, но нарушения процесса транспорта могут быть обусловлены разными причинами:

1. Мутации типа нонсенс, сдвиг рамки считывания, сплайсинговые мутации приводят к возникновению блока синтеза полноразмерного белка, транспортирующего хлор. В этом случае велика тяжесть клинических

проявлений муковисцидоза, которые сопровождаются поражением поджелудочной железы.

2. Мутации типа миссенс приводят к нарушению процессинга белка, к нарушению функции белка и к ограничению трансмембранного переноса хлора. Такие нарушения у больных дают мягкую клиническую картину муковисцидоза, у них отсутствует поражение поджелудочной железы.

При сочетании в компаунде миссенс и нонсенс мутаций проявляется умеренная форма муковисцидоза, при этом у больных мужчин наблюдаются нарушения сперматогенеза, обусловленные двусторонним недоразвитием семявыносящих протоков. Таким образом, клинические проявления мутации гена CFTR существенно зависят от природы мутаций и от того, как мутация проявляется в белковом продукте или его функциональной активности. Для других генов справедливы те же закономерности.

Локусная гетерогенность связана с полигенным контролем сложного биохимического пути, приводящего к образованию необходимого продукта, то есть мутации разных генов приводят к единому патогенетическому механизму заболевания, как это описано при болезни Альцгеймера и синдроме Элерса-Данлоса. Болезнь Альцгеймера контролируется генной сетью, включающей 5 генов: PS1, PS2, APP, ApoE4 и A2M, а синдром Элерса-Данлоса контролируется 7 различными коллагеновыми генами COL.

6.2. Клиническая характеристика основных генных болезней

6.2.1. Муковисцидоз (кистозный фиброз поджелудочной железы)

Ген CFTR кодирует белок, называемый транспортным регулятором, образующим хлорный канал в апикальных клеточных мембранах. Белок TRPM включает два мембранных домена А и В и цитоплазматический домен С, который работает как «калитка», открывающая или закрывающая мембранный канал для ионов Cl⁻. Чаще всего мутации возникают в той части гена, которая кодирует домен С, что приводит к нарушению его подвижности. В гене CFTR идентифицировано более 900 мутаций: делеции, дупликации, миссенс-нонсенс-мутации. Наиболее распространенной (мажорной) является мутация ΔF508, которая приводит к потере фенилаланина в 508-ом положении в белке TRPM, и дающая самую тяжелую клиническую картину. Мутация ΔF508 не препятствует трансляции белка TRPM, но нарушает его процессинг и поэтому белок не достигает апикальной мембраны и не создает хлорный канал. Клиническая картина муковисцидоза, связанная с нарушением транспорта хлора, натрия и воды, характеризуется загустением естественных секретов, закупоркой экзокринных желез, образованием соединительно-тканых кист и проявляется на уровне бронхо-легочной секреции и секреции поджелудочной

железы (см. рис. 10). Продолжительность жизни больных муковисцидозом составляет 25-30 лет.

В гене CFTR возможны и другие мутации: G542X, R117H, G551D, W1282X и др., которые приводят к более легкому течению муковисцидоза.

Здоровые гетерозиготы, несущие мутацию $\Delta F508$ имеют риск поражения ВДП в три раза выше, чем доминантные гомозиготы.



Рис. 19. Патологические изменения в легких у больных муковисцидозом [12]

6.2.2. Миопатия Дюшена

Мышечная дистрофия Дюшена обусловлена мутациями гена DMD, который кодирует белок миодистрофин, входящий в состав сарколеммы мышечного волокна. В этом гене могут возникать протяженные делеции, приводящие к отсутствию миодистрофина и к тяжелой форме миопатии Дюшена, которая встречается у 65% больных. Нарушения стабильности и проницаемости мембран сопровождается физическим разрывам мембран и вытеканием содержимого мышечного волокна с его последующей дегенерацией. В гене DMD выявляют две «горячие точки»: первая находится в интроне между 7 и 8 экзонами, а вторая - в интроне между 44 и 45 экзонами. В этих точках наиболее часто происходят мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания или к остановке синтеза белка. Генетическое возмущение гена DMD связано с транпозоноподобными ALU-элементами, которые располагаются внутри этого гена. В 70% семейных случаев миопатии Дюшена у больных выявляются мутации в левой «горячей точки», а в 30% изолированных случаев мутации de novo обнаруживаются в правой «горячей точке».

Ген DMD имеет восемь независимых промоторов, которые осуществляют альтернативную транскрипцию в разных тканях. В результате альтернативной транскрипции образуются несколько изоформ дистрофина - полноразмерных или укороченных. Миопатия Дюшена приводит к постепенной атрофии мышц поясов конечностей и дыхательных мышц.

Заболевание имеет инвалидизирующее течение, обусловленное костно-суставными нарушениями (см. рис. 11).

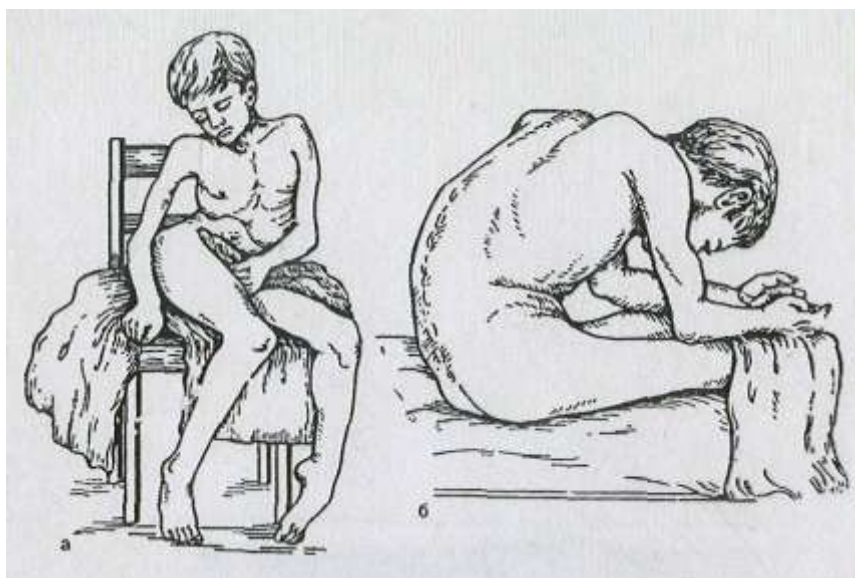


Рис.20. Миопатия Дюшена [14]

Мутации, приводящие к образованию небольшого количества дистрофина, обладающего остаточной активностью, описаны при миопатии Беккера, имеющей мягкое течение.

Таким образом, миопатия Дюшена и миопатия Беккера являются разными клиническими вариантами различных мутационных повреждений одного гена, которые называют аллельной гетерогенностью.

6.2.3. Гемофилия А

Гемофилия А обусловлена дефектом гена F8C, который контролирует структуру фактора свертываемости крови VIII. Белок VIII-го фактора свертываемости крови имеет молекулярный вес 1 млн. дальтон и состоит из двух компонентов: VIIIС и VIIIР. Компонент VIIIС кодируется геном F8C, который находится на X хромосоме. Ген содержит 26 экзонов и в нем выявлены мутации, приводящие к отсутствию фактора VIIIС, и мутации, приводящие к образованию уменьшенного количества активного белка. Для этого гена характерно отсутствие «горячих» точек, то есть каждая семья имеет свою мутацию.

Внутри 22-го интрона гена F8C обнаружены еще два гена А и В, которые читаются в противоположном направлении. Ген А оказался гомологичен инвертированному фрагменту 5'-концевого участка гена F8C. Наличие двух достаточно близко расположенных гомологичных последовательностей способствует структурным перестройкам гена F8C, например, инверсиям, которые приводят к полной инактивации указанного гена. Такие инверсии выявляются примерно у 45% больных с тяжелыми

формами гемофилии А, ярким проявлением которой являются гемартрозы и повышенная кровоточивость (см. рис. 12).

Помимо инверсий и точечных мутаций в гене F8C возможно перемещение транспозоноподобного элемента L1 сем.Line.



Рис.21. Гемартроз и носовые кровотечения при гемофилии [12]

6.2.4. Гемофилия В

Мутации гена F9 приводят к тяжелым клиническим проявлениям гемофилии В в детском возрасте. Они сопровождаются геморрагическим синдромом и уменьшением количества фактора свертываемости крови IX до уровня 1% от нормы. В период полового созревания отмечается смягчение клинического течения и повышение количества фактора IX до 60%. Это объясняется тем, что половые гормоны активируют промотор соответствующего гена и усиливают его экспрессию. Для гена F9 характерна высокая частота мутаций. Подавляющее большинство таких мутаций связано с возникновением точечных замен нуклеотидов и только 10% приходится на мутации сплайсинга. Обнаружена четкая корреляция между возрастом отцов и рождением дочерей-носительниц новой мутации гена F9.

6.2.5. Аденогенитальный синдром

Аденогенитальный синдром (АГС) или врожденная гиперплазия коры надпочечников связана с нарушением биосинтеза стероидных гормонов. Известно пять дефектов ферментов стероидогенеза, причем 90% из них приходится на дефицит фермента 21-стероидгидроксилазы, которая обеспечивает превращение 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол. При этом дефекте возникает дефицит глюкокортикоидов, что и приводит к гиперплазии надпочечников (см. рис. 13).

Ген сур-21 (С-21Г) отвечает за структуру фермента 21-стероидгидроксилаза, которая обеспечивает синтез стероидных гормонов. Этот ген локализован на 6 хромосоме внутри мультигенного семейства HLA. Ген состоит из двух тандемно повторяющихся участков: нормального активного сур-21В и псевдогена ψсур-21А. Между генами А и В имеется очень высокая степень гомологии, что может нарушать конъюгацию хромосом в мейозе и

приводить к замене последовательностей одного гена последовательностями другого гена. При этом ген В может потерять свою активность или он может переместиться в состав гена А. Подобное явление называют генной конверсией. Делеции, приводящие к дефициту 21-стероидгидроксилазы, возникают в результате неравного кроссинговера в мейозе. Величина делеции составляет около 30 тыс. п.о., что соответствует величине гомологичных коровых единиц тандемных повторов в генах сур А и сур В. Кроме того, дефицит 21-стероидгидроксилазы может возникать в результате точковых мутаций в кодирующей области гена сур В. Наличие псевдогенов может осложнять молекулярную диагностику наследственных болезней, поскольку последовательности псевдогенов имеют высокую гомологию с активными генами.

Различают четыре формы АГС:

1) сольтеряющая - летальна, связана с полным дефектом соответствующего фермента, нарушением солевого обмена, обезвоживание, потерей массы тела и ацидоз;

2) простая вирильная - связана с ускоренным соматическим развитием, вызванным повышенной экскрецией гормонов надпочечников - андрогенов, приводит к маскулинизации гениталий у девочек, а у мальчиков - к гипергонадизму; диагноз ставится в 5-7 лет при преждевременном половом созревании;

3) поздняя - проявляется в подростковом возрасте;

4) латентная - не имеет клинических проявлений, но в крови обнаруживается повышенное содержание предшественников кортизола.



СГ - фермент стероидгидроксилаза

Рис.22. Схема стероидогенеза

АГС подлежит просеивающей диагностике или неонатальному скринингу среди новорожденных. Делеции в гене СYP составляют 40% от всех мутаций, 25% - приходится на точечные мутации и 20% - на генную конверсию. Среди эскимосов гомозиготы по мутации гена СYP не болеют вирусом гриппа В.

6.2.6. Хорея Гентингтона

Хорея Гентингтона характеризуется прогрессирующим разрушением нервных клеток в определенных областях головного мозга. Заболевание приводит к произвольным мышечным сокращениям конечностей и лица, к поражению речи, глотания и личностным изменениям. Хорея относится к болезням с поздней манифестацией и проявляется после 45 лет. Ген HD локализован на коротком плече четвертой хромосомы 4p16.3. Продукт гена - белок гентингтин, функция которого в организме не известна. Особенностью гена HD является наличие тринуклеотидных повторов CAG, у здоровых лиц число повторов составляет от 9 до 37 раз, а у больных хореей - от 38 до 180. У больных образуется белок гентингтин с удлиненными полиглютаминовым треком, поскольку триплет CAG соответствует глутаминовой кислоте. Измененный гентингтин имеет токсическое действие, приводит к образованию амилоидоподобных комплексов других белков, что вызывает селективное вымирание нейронов. Показана четкая корреляция между числом тринуклеотидных повторов и возрастом начала заболевания: чем больше повторов, тем раньше начинается заболевание. Среди больных хореей 90% приходится на гиперкинетический вариант, который начинается в 40-50 лет и характеризуется гиперкинезами, деменциями и психическими нарушениями. Смерть обычно наступает через 15-20 лет после начала заболевания. Оставшиеся 10% приходится на акинетико-ригидный вариант, который манифестирует в раннем возрасте 10-20 лет и характеризуется мышечной ригидностью, контрактурами суставов, дрожанием рук и атаксиями. Частота встречаемости хорей Гентингтона составляет у европейцев 1:10000÷25000.

6.2.7. Фенилкетонурия

Заболевание связано с дефектом фермента печени фенилаланин-гидроксилазы. Ген PAH локализован на длинном плече 12 хромосомы 12q22-24. Недостаточность фермента приводит к нарушению метаболизма фенилаланина, последствиями которого являются умственная отсталость, гиперкинез, светлая кожа и волосы, судороги (см. рис.14).

Наиболее распространенными мутациями гена PAH являются точечные нонсенс и миссенс мутации, причем 70% среди них приходится на мутацию R408W. Выявлены также и другие мутации этого гена: R261Q, R158Q и сплайсинговые мутации *ivs-10* и *ivs-12*. Лечение фенилкетонурии (ФКУ) требует диеты с пониженным содержанием фенилаланина, которая должна начинаться сразу же после рождения. Ограничение фенилаланина до 0,3-0,5 г/сут. достаточно эффективно. Полное отсутствие фенилаланина в рационе питания приводит к резкому снижению веса и даже к распаду тканей, поскольку фенилаланин является незаменимой аминокислотой. Гетерозиготные родители детей, больных фенилкетонурией, имеют

сниженную активность фенилаланингидроксилазы, и у них встречается особый тип психических заболеваний депрессивного типа, проявляющийся обычно после 50 лет. Кроме того, у них высок риск развития шизофрении, возможно снижение IQ, а у гетерозиготных женщин повышен риск мертворождений и спонтанных аборт. Женщины - рецессивные гомозиготы, излеченные с помощью диеты, во время беременности должны строго соблюдать диету для предотвращения внутриутробной гиперфенилаланинемии плода, приводящей к врожденной метаболической олигофрении. В Санкт-Петербурге с 1969 г. проводится массовый скрининг новорожденных на ФКУ и частота заболевания составляет 1:8000. Существует также неклассическая форма фенилкетонурии, которую называют птеринурия или ФАГ-независимая гиперфенилаланинемия с нормальной активностью фенилаланингидроксилазы, ко-фактором которой является биоптерин. На неклассическую форму ФКУ приходится 2% среди больных. Для таких пациентов диета с ограничением фенилаланина не эффективна, поэтому им вводят необходимые дозы биоптерина.



ДОФА - дигидроксифенилаланин

ПВК - пировиноградная кислота

Рис. 23. Наследственные нарушения метаболизма фенилаланина

VII. ТИПЫ НАСЛЕДОВАНИЯ

Тип наследования – это характер передачи признаков и свойств организма в последующих поколениях. Он может быть обусловлен локализацией одного или нескольких генов в аутосоме, гоносоме или в ДНК цитоплазмы. Он также обусловлен функциональной значимостью мутантной

аллели гена (рецессивной или доминантной) и сцеплением с другими генами в хромосоме.

Установление типа наследования является одним из наиболее важных этапов при постановке диагноза, от которого зависит прогноз состояния здоровья для больного, его потомства и их лечение. Это особенно важно для дифференциальной диагностики моногенных заболеваний, которые могут иметь сходную клиническую картину.

При аутосомном моногенном наследовании возможны шесть комбинаций генотипов родителей (табл. 6).

Аутосомное моногенное наследование. Таблица 7.

Генотипы родителей	Расщепление по генотипу в потомстве	Вероятность появления определенных генотипов в потомстве (%)		
		AA (доминантная гомозигота)	Aa (гетерозигота)	aa (рецессивная гомозигота)
AA x AA	все AA	100	нет	нет
AA x Aa	AA : Aa	50	50	нет
AA x aa	все Aa	нет	100	нет
Aa x Aa	AA: 2Aa: aa	25	50	25
Aa x aa	Aa : aa	нет	50	50
aa x aa	все aa	нет	нет	100

Кроме аутосомного существует сцепленное с полом наследование, при котором рецессивные и доминантные гены локализуются в гоносомах или половых X- или Y-хромосомах. Возможно также неполное сцепление с полом, если аллели генов находятся в гомологичных псевдоаутосомных областях X- и Y хромосом.

По аналогии с аутосомным наследованием, при X-сцепленном наследовании также возможны шесть вариантов сочетаний различных генотипов (табл. 8).

Сцепленное с X-хромосомой моногенное наследование. Таблица 8.

Генотипы родителей	Расщепление по генотипу в потомстве	Вероятность появления определенных генотипов в потомстве(%)				
		среди девочек			среди мальчиков	
		$X^A X^A$	$X^A X^a$	$X^a X^a$	$X^A Y$	$X^a Y$
$X^A X^A$ $X^A Y$	$X^A X^A$: $X^A Y$	100	нет	нет	100	нет
$X^A X^a$ $X^a Y$	$X^A X^a$: $X^A Y$	нет	100	нет	100	нет
$X^A X^a$ $X^A Y$	$X^A X^A$: $X^A X^a$: $X^A Y$: $X^a Y$	50	50	нет	50	50
$X^A X^a$ $X^a Y$	$X^A X^a$: $X^a X^a$: $X^A Y$: $X^a Y$	нет	50	50	50	50
$X^a X^a$ $X^A Y$	$X^A X^a$: $X^a Y$	нет	100	нет	нет	100
$X^a X^a$ $X^a Y$	$X^a X^a$: $X^a Y$	нет	нет	100	нет	100

Моногенные болезни встречаются с частотой от 1:5 000 до 1: 1 000 000 и реже. При этом частоты одного и того же заболевания могут значительно различаться в разных географических и этнических популяциях.

7.1. Аутосомно-доминантный тип наследования

При аутосомном доминантном наследовании патологический аллель является доминирующим (А) и проявляется не только у гомозигот (АА), но и

у гетерозигот (Aa). Доминантные гомозиготы, как правило, оказываются летальными, поэтому обычно браки относятся к варианту Aa x aa, где a - рецессивный нормальный аллель гена (рис.24).

Поскольку больные чаще всего по генотипу являются гетерозиготами, то в браке между больным и здоровым соотношение больных и здоровых детей независимо от пола составляет 1:1, при этом здоровые дети, родившиеся от больного родителя, всегда имеют здоровое потомство.

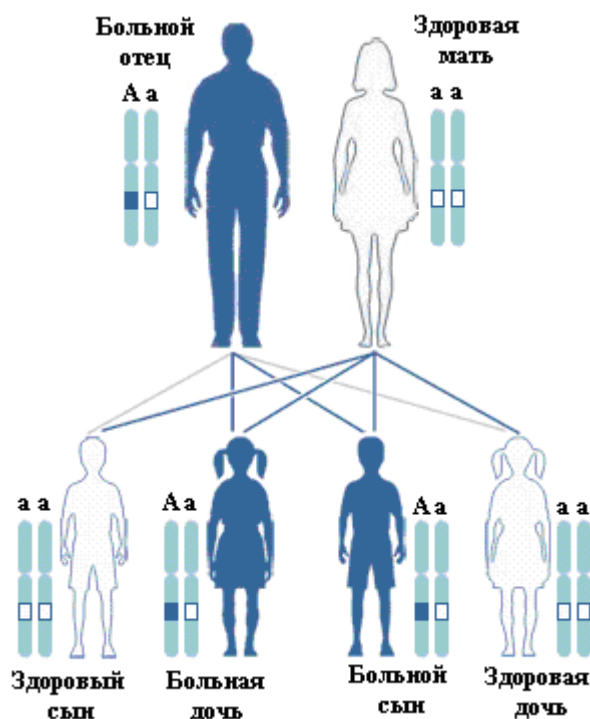


Рис.24. Аутосомно-доминантный тип наследования (из www.ncbi.nlm.nih.gov с изм.)

Первое описание аутосомно-доминантного наследования у человека было представлено в 1905 году Фараби. Оно было выполнено на основе анализа обширной родословной, в которой на протяжении 7 поколений наблюдали больных брахидактилией – короткопалостью, обусловленной частичной редукцией фаланг пальцев кистей и стоп (рис. 20). В дальнейшем было показано, что по доминантному типу наследуется карий цвет глаз, вьющиеся волосы, ямочка на подбородке, близорукость, раннее облысение у

мужчин, праворукость, способность сворачивать язык в трубочку, белый локон надо лбом и многие другие признаки.



Рис. 25. Брахидактилия (www.lvrach.ru)

Проявление доминантных аллелей обычно зависит от пенетрантности и от варьирующей экспрессивности. Пенетрантность – это вероятность проявления мутантного аллеля в фенотипе. Она представляет собой отношение числа заболевших к общему числу носителей мутантного аллеля, выраженное в процентах. Так, если доминантный аллель проявляется у всех его носителей, то пенетрантность равна 100% и называется полной. Если среди носителей мутантного аллеля болеют только 80%, то пенетрантность неполная и равна 80%. Носительство доминантного аллеля без проявления его в фенотипе можно предположить у одного из здоровых родителей, у которых появился больной ребенок.

Неполная пенетрантность, при которой болезнь развивается лишь у части мутантных индивидуумов, характерна, в частности, для аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита, нейрофиброматозе, первичной легочной гипертензии, аритмогенной дисплазии правого желудочка, надклапанного стеноза аорты Эйзенберга и многих других наследственных заболеваний (табл.8).

Пенетрантность при аутосомных доминантных болезнях. Таблица 9.

Название заболевания	Значение пенетрантности
Синдактилия	70 %
Наследственный панкреатит	80%

Синдром Гарднера	84%
Ретинобластома	90%
Нейрофиброматоз	90%

Под экспрессивностью понимают степень проявления или вариации заболевания, его тяжесть. При низкой экспрессивности наблюдают стертую форму (*forme fruste*) доминантной болезни, которая часто не диагностируется. В таком случае родословная теряет признаки, характерные для доминантного типа наследования, что может привести к неверной постановке диагноза. Например, очень высокой вариабельностью обладает синдром Марфана. При нем в классическом случае наблюдается триада симптомов:

- 1) поражается костная система (сколиоз, кифосколиоз, деформация грудины, арахнодактилия, астеническое сложение, аномально большой рост);
- 2) нарушается зрение (миопия, двусторонний вывих хрусталика);
- 3) наблюдаются патологии сердечно-сосудистой системы (расширение аорты, пролапс митрального клапана).

В случае стертой клинической формы симптомы будут выражены неярко, например, у человека будет астеническое телосложение, сколиоз I степени, арахнодактилия и небольшая миопия.

При подозрении на стертую форму заболевания необходимо выяснить, не было ли у родственников сходных или других симптомов данного заболевания, как при синдроме Марфана - это нарушения зрения, аневризмы аорты, нарушения сердечной деятельности. Выявлять носителей при стертых формах болезни необходимо, так как они передают мутантный аллель своим потомкам.

При аутосомном доминантном наследовании для членов одной семьи характерен клинический полиморфизм. Так, при нейрофиброматозе у одних членов семьи заболевание может проявиться в виде множественных подкожных опухолей, а у других - только единичные кожные проявления.

Кроме этого, для аутосомного доминантного типа наследования характерна высокая вариабельность сроков возникновения заболевания даже в пределах одной семьи. При хорее Гентингтона, например, возрастное проявление первых признаков болезни характеризуется нормальным распределением с наибольшей проявляемостью примерно к 40 годам.

При неполном доминировании или кодоминировании обычно более ярко проявляется признак у доминантных гомозигот (AA) по сравнению с гетерозиготами (Aa). Например, при аутосомной доминантной ахондроплазии, при синдроме Элерса-Данлоса доминантные гомозиготы поражены сильнее, чем гетерозиготы, а в ряде случаев они гибнут внутриутробно.

Доминантные мутации могут возникать спорадически. Более 70% случаев аутосомных доминантных синдромов - это результат спорадических мутаций *de novo*. В этом случае больной ребенок появляется в семье, в которой данного заболевания ни у кого из родственников не было. Однако возможны и другие причины появления больного ребенка у здоровых родителей: 1) наличие у одного из родителей очень легкой формы заболевания (стертая); 2) неполная пенетрантность у одного из родителей; 3) ложное отцовство; 4) возникновение мутации *de novo* во время гаметогенеза у одного из родителей.

При болезни, приводящей к ранней смерти или исключаящей репродукцию, большинство больных будут мутантами *de novo*. Очевидно, что при тяжелых состояниях, когда у больных снижена репродуктивная функция, родословные будут иметь вид, нетипичный для доминантного типа наследования (табл.9).

Приблизительные доли пациентов с АД заболеваниями, обусловленными мутациями *de novo*. Таблица10.

Заболевание	Доля, %
Синдром Апера (acrocephalosyndactylia)	> 95
Ахондроплазия	80
Туберозный склероз	80

Нейрофиброматоз	40
Синдром Марфана	30
Миотоническая дистрофия	25
Болезнь Гентингтона (Хантингтона)	1
Поликистоз почек	1
Семейная гиперхолестеринемия	< 1

Аутосомные доминантные мутации возникают не только в процессе гаметогенеза, но и могут происходить в соматических клетках на первых этапах дробления зиготы (синдром Расселя-Сильвера), а также в клетках гонад у одного из родителей, приводя к, так называемому, "гонадному мозаицизму". В такой ситуации у здоровых родителей повышается риск рождения детей, больных аутосомным доминантным заболеванием.

Наиболее распространенными аутосомными доминантными заболеваниями являются: болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз), (встречается с частотой 1: 3 300); синдром Марфана - 1: 25 000; синдром Элерса-Данлоса – 1: 100 000, ахондроплазия – 1: 100 000; несовершенный остеогенез – 7: 10 000; миотоническая дистрофия – 1: 10 000 и т.д.

Многие множественные врожденные пороки развития имеют аутосомно-доминантный тип наследования, при этом на их долю приходится примерно 50% среди всех ВПР.

7.2. Аутосомно-рецессивный тип наследования

Аутосомные рецессивные болезни проявляются в фенотипе только в том случае, если мутантные рецессивные аллели находятся в гомозиготном состоянии (aa). У гетерозигот (Aa) заболевание, как правило, не проявляется, поскольку с нормального доминантного аллеля синтезируется нормальный продукт. Половины дозы нормального белка часто бывает достаточно для сохранения нормального фенотипа.

В браке между больным и здоровым (AA x aa) все дети оказываются обычно здоровыми. В том же случае, если здоровый супруг является

гетерозиготным носителем мутации ($Aa \times aa$), вероятность рождения больных детей возрастает до 50%. Если оба родителя больны ($aa \times aa$), то все их дети также будут больными (рис. 21).

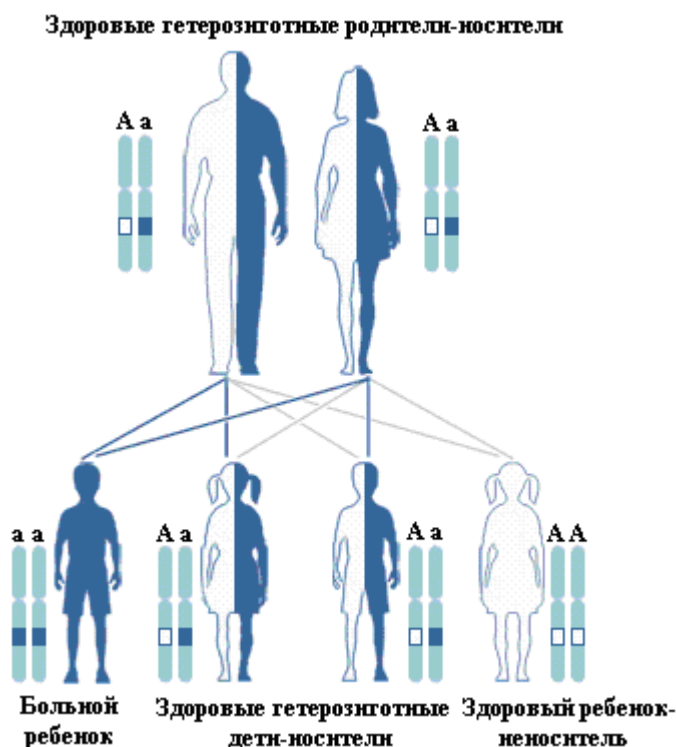


Рис. 26. Аутосомно-рецессивный тип наследования (из www.ncbi.nlm.nih.gov с изм.)

Опасность рождения детей с рецессивной патологией резко возрастает при инбридинге или родственных браках. Во многих случаях анализ родословных таких больных позволяет выявить повышенный уровень инбридинга у их родителей. Коэффициент инбридинга отражает вероятность встречи в зиготе одинаковых рецессивных аллелей, происходящих от общего предка.

Если родители больного ребенка не состоят в родстве, то чаще всего они несут разные мутации в одном и том же гене ($a_1a_1 \times a_2a_2$), а их больные дети наследуют каждую из этих мутаций, то есть являются компаунд-гетерозиготами (a_1a_2). В настоящее время для этих случаев все чаще применяется термин - гетероаллельная комбинация.

При аутосомно-рецессивном заболевании больные родственники в одной семье обычно являются сибсами (то есть, братьями и сестрами в одном поколении), а не родителями и детьми, как в случае, аутосомно-доминантного наследования.

При многих аутосомно-рецессивных заболеваниях повышена вероятность гибели плода в период внутриутробного развития. Поэтому у родителей, гетерозиготных по мутациям одного и того же гена, вероятность спонтанного прерывания беременности, в среднем, вдвое выше, чем в общей популяции. Кроме того, большая часть здоровых родственников больного, включая сибсов, также оказываются гетерозиготными носителями специфических мутаций, и могут иметь больное потомство.

Иногда при наличии в семье аутосомной рецессивной болезни родословная может приобрести вид, характерный для доминантного типа наследования. Подобная ситуация возможна при псевдоминировании, которое обусловлено широко распространенными в популяции рецессивными аллелями. По этой причине в семье болезнь (например, альбинизм) может встречаться у нескольких родственников. Заболевание может быть вызвано и редко встречающимся рецессивным аллелем, если в данной семье есть несколько близкородственных браков. В отличие от доминантного типа наследования, псевдоминирование может наблюдаться только в двух смежных поколениях, и не больше. При этом в боковых ветвях родословной псевдоминирование не проявляется, а затрагивает только «ядерную семью», включающую родителей и их детей.

При аутосомно-рецессивном типе наследования необходимо учитывать следующие особенности:

1. Гетерозиготность родителей по тяжелой рецессивной мутации. Это приводит к тому, что в ~30% случаев беременности заканчиваются спонтанными абортами, поскольку рецессивные гомозиготы (**aa**) могут погибать уже в эмбриональном периоде. Например, рецессивные гомозиготы по мутации в гене-супрессоре опухолевого роста BRCA1 не

рождаются, поскольку продукты гена необходимы для раннего эмбрионального развития. У гетерозигот (Aa) развивается семейный рак молочной железы, потому что в отдельных клетках у них происходит дополнительная мутация, переводящая нормальный аллель гена в поврежденную рецессивную форму (aa).

2. Две трети фенотипически здоровых родственников пораженного человека оказываются носителями рецессивной мутации. В этих случаях необходимо обращаться в медико-генетическую консультацию при необходимости проводить пренатальную диагностику.

3. Некоторые аутосомные рецессивные заболевания могут проявляться по типу неполного доминирования. При этом у гетерозигот проявляются отдельные симптомы заболевания. Например, в случае легочной формы муковисцидоза у гетерозигот может наблюдаться только бронхит. Лечение этого отдельного симптома приводит к хронизации болезни и к отсутствию адекватной реакции на лекарства. Первые признаки хронизации проявляются уже на первом году жизни. Если удастся собрать сведения о больных членах семьи, то можно предположить, что ребенок является гетерозиготой по какому-либо рецессивному аллелю.

Некоторые аутосомные гены чаще проявляются у больных одного пола. Такое наследование называют ограниченным полом, при котором проявление признаков зависит от действия половых гормонов. Например, подагра, которая чаще поражает лиц мужского пола.

Наиболее типичными аутосомными рецессивными заболеваниями являются муковисцидоз (1:2 500), фенилкетонурия (1:8 000), галактоземия (1:30 000), некоторые типы мукополисахаридозов.

7.3. Сцепленное с полом наследование

7.3.1. Голандрия

Сцепленные с полом признаки определяются генами, расположенными в половых хромосомах (XX у женщин и XY у мужчин).

При локализации гена в Y-хромосоме наследование происходит по мужской линии и называется голандрическим наследованием. Признак передается от больного отца к сыновьям, внукам, правнукам и т.д., так как сыновья получают от отцов Y-хромосому. Дочери больных мужчин здоровы и их дети также здоровы, поскольку дочери получают от отцов X-хромосому.

Особенности наследования признаков, определяемых генами, локализованными в половых хромосомах, объясняются тем, что в Y-хромосоме генов совсем немного, и значительная часть из них не гомологична генам X-хромосомы.

В Y-хромосоме находятся гены, детерминирующие развитие семенников, отвечающие за сперматогенез, контролирующие интенсивность роста и т.п. Классическим примером голандрического наследования является гипертрихоз ушных раковин (рис. 22).



Рис. 27. Гипертрихоз ушных раковин

Очевидно, что мутации, затрагивающие формирование семенников или протекание сперматогенеза не могут наследоваться из-за стерильности мужчин, имеющих такие поврежденные гены.

7.3.2. X-сцепленное наследование

При X-сцепленном наследовании женщины, имеющие в норме две X-хромосомы, могут быть гомозиготными и гетерозиготными. Гетерозиготные женщины будут являться мозаиками по проявлению признака, в связи с тем, что в их соматических клетках одна из X-хромосом инактивируется, причем инактивация происходит совершенно случайно. Поэтому часть клеток тела будет иметь активную X-хромосому с рецессивным аллелем гена (X^a), а другая часть – с доминантным аллелем (X^A) (см. выше). Инактивированная X-хромосома несет только небольшое количество работающих генов в коротком плече и называется тельцем Барра. Иногда гетерозиготные женщины ($X^A X^a$) могут оказаться больными из-за случайной инактивации X-хромосомы с нормальным доминантным аллелем в большинстве клеток. Чем больше клеток будут иметь работающую X-хромосому с мутантным рецессивным аллелем, тем тяжелее будет выражено заболевание.

Проявление отдельных признаков заболевания при рецессивном X-сцепленном наследовании можно наблюдать у гетерозиготных женщин. Например, при синдроме фрагильной (ломкой) X-хромосомы (синдром Мартина-Белла) у 30% гетерозиготных носительниц наблюдают потерю памяти.

7.3.3. Рецессивное X-сцепленное наследование

Рецессивные X-сцепленные заболевания встречаются относительно редко. К этой группе болезней можно отнести мышечную дистрофию Дюшенна (1:3 000 живорожденных мальчиков), синдром тестикулярной феминизации, или синдром Морриса (1:65 000 мальчиков), гемофилия А и В (1:2 500 живорожденных мальчиков), наследственная недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и др. В случае родственного брака возможно рождение больных дочерей. Например, в чешской семье в родственном браке, заключенном между дважды двоюродными больным гемофилией братом и здоровой сестрой, родились две дочери, больные гемофилией. Мать этих девочек была здоровой гетерозиготной носительницей рецессивной мутации, а обе дочери страдали гемофилией

средней степени тяжести, также как и больной отец, поскольку у них синтезировались факторы свертываемости крови, имеющие незначительные повреждения. На рисунках 23 и 24 представлены возможные варианты расщепления в потомстве в семьях с больным отцом и здоровой матерью, со здоровым отцом и здоровой гетерозиготной матерью-носителем рецессивного гена.

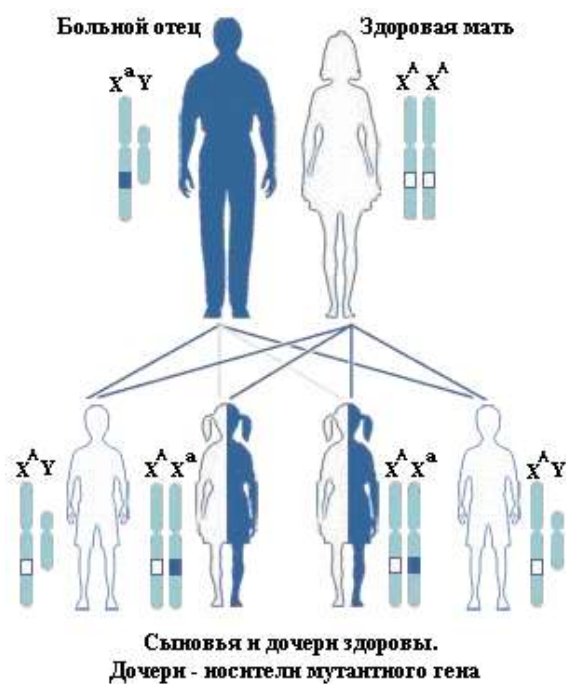


Рис. 28. X-сцепленное рецессивное наследование: больной отец (из www.ncbi.nlm.nih.gov с изм.)

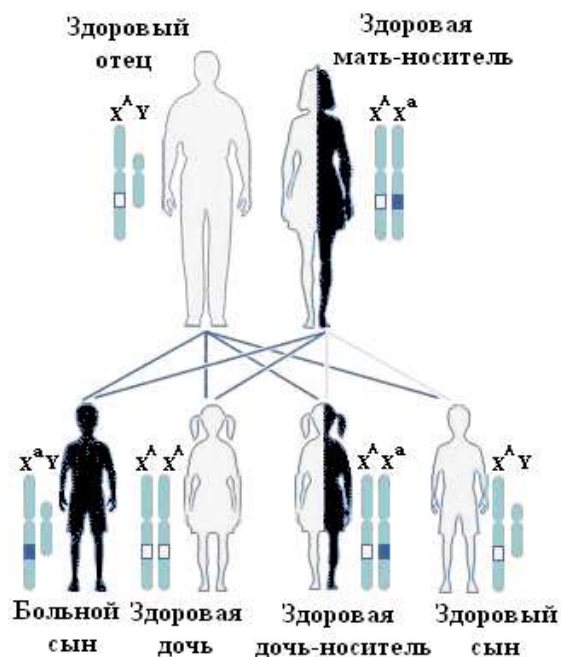


Рис. 29. X-сцепленное рецессивное наследование: здоровый отец, здоровая мать-носитель (из www.ncbi.nlm.nih.gov с изм.)

5.3.4. Доминантное X-сцепленное наследование

В случае X-сцепленного доминантного типа наследования у больного отца все дочери больны, а сыновья здоровы, поскольку дочери получают от отцов X-хромосому с патологическим геном, а сыновья получают Y-хромосому. Если же в семье больна мать, и она является гетерозиготой, то у нее могут быть больные и здоровые сыновья и дочери (рис. 25, 26).

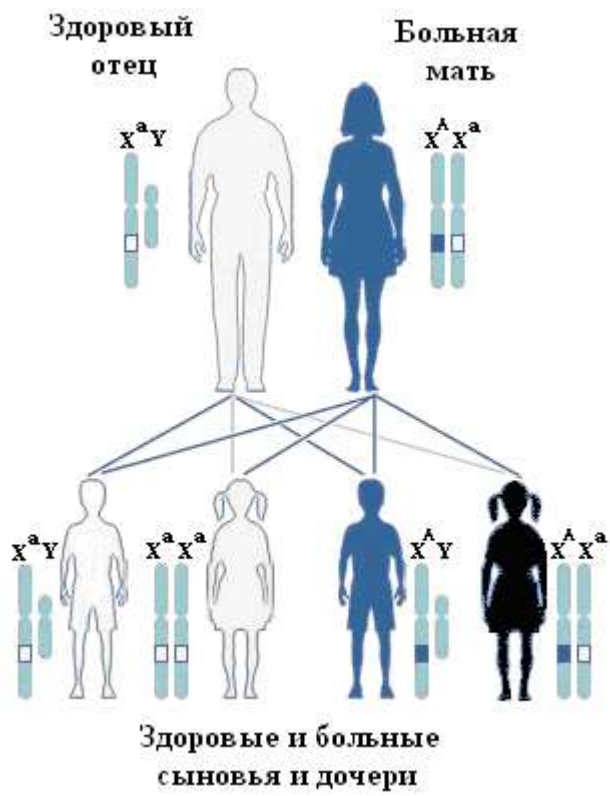


Рис.30. Х-сцепленный доминантный тип наследования (из www.ncbi.nlm.nih.gov с изм.)

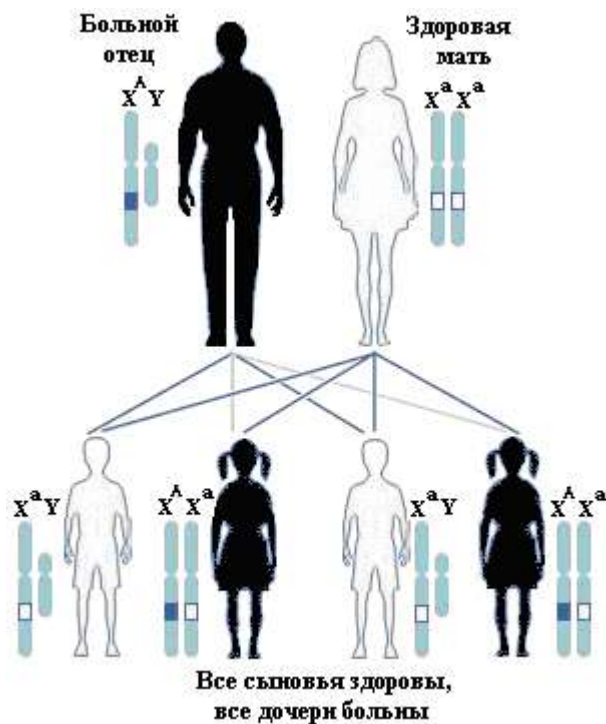


Рис.31. X-сцепленный доминантный тип наследования (из www.ncbi.nlm.nih.gov с изм.)

К X-сцепленным доминантным заболеваниям относятся:

- фолликулярный гиперкератоз, приводящий к отсутствию бровей, ресниц и волос;
- синдром недержания пигмента (синдром Блоха-Сульцбергера).

7.4. Отклонения от менделевского наследования

В последние десятилетия накопилось много фактов, свидетельствующих о наличии большого числа отклонений от менделевских типов наследования. К немэнделирующим заболеваниям с нетрадиционным типом наследования, относятся митохондриальные болезни, однородительские дисомии, болезни геномного импринтинга, а также болезни экспансии, обусловленные присутствием динамических мутаций.

Митохондриальный или цитоплазматический тип наследования называют материнским или матроклиния. Мужские половые клетки содержат небольшое количество митохондрий (3-4), обеспечивающие

подвижность сперматозоидов. Поскольку эти митохондрии при оплодотворении не попадают в яйцеклетку, то все митохондрии плода, независимо от его пола, имеют материнское происхождение. Таким образом, женщина передает свой генетический материал не только через хромосомы, но и с митохондриальной ДНК (мт-ДНК), причем с равной вероятностью, как мальчикам, так и девочкам (рис. 27).

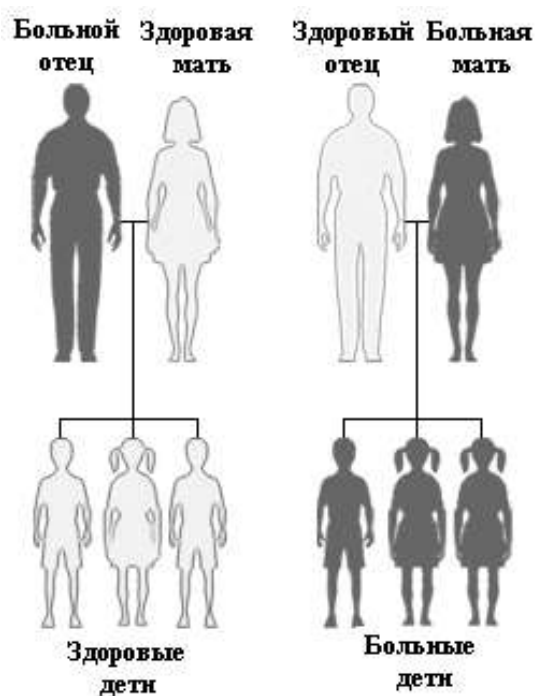


Рис. 32. Митохондриальный тип наследования (из www.ncbi.nlm.nih.gov с изм.)

В оценке менделирования признаков необходимо соблюдать осторожность, поскольку имеется ряд ситуаций, симулирующих моногенное наследование, но таковыми не являющихся. К подобным случаям можно отнести:

1. При мультифакториальных болезнях или болезнях с наследственной предрасположенностью в некоторых родословных можно наблюдать расщепление в потомстве, соответствующее доминантному или рецессивному типам наследования. Чем более обширная информация

собрана по конкретной родословной, тем больше вероятность установления правильного типа наследования.

Болезни с наследственной предрасположенностью проявляются под действием факторов внешней среды. По своей природе такие болезни можно разделить на две группы:

- моногенные болезни с наследственной предрасположенностью, вызванные мутацией в одном гене, которые для своего проявления требуют обязательного действия специфического фактора внешней среды; например, ферментопатии, проявляющиеся при приеме лекарств. Гены ферментов детоксикации лекарств, относятся к группе «генов окружающей среды». Они включаются только после контакта организма с соответствующим ксенобиотиком. Например, при попадании в организм ароматических углеводов включается ген одного из цитохромов CYP 1, а при попадании фенобарбитала - ген CYP2A или CYP2B. Распространенным фармакогенетическим дефектом является недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). При приеме лекарственных препаратов-окислителей, у Г-6-ФДГ-дефицитных пациентов происходит массовое разрушение эритроцитов, поскольку уменьшается уровень восстановленного глутатиона, являющегося продуктом деятельности Г-6-ФДГ, а это, в свою очередь, приводит к дестабилизации мембран эритроцитов.

- полигенные болезни с наследственной предрасположенностью определяются группой дефектных генов. Патологическое проявление заболевания возможно при взаимодействии генов с провоцирующими факторами внешней среды. Полигенные признаки с наследственной предрасположенностью называют мультифакториальными признаками.

Риск проявления мультифакториального заболевания зависит от степени родства с больным членом семьи. Чем больше родство, тем больше одинаковых аллелей генов, в том числе и мутантных (табл. 10).

Доля одинаковых аллелей у людей разной степени родства. Таблица 10.

Степень родства	Количество одинаковых аллелей
ОБ (однойцевые близнецы)	100%
1-я степень (родители – дети; сибсы, т.е. братья и сестры)	50% (1/2)
2-я степень (дядя, тетя – племянники; бабушки, дедушки - внуки)	25% (1/4)
3-я степень (двоюродные сибсы, т.е. двоюродные братья и сестры)	12,5% (1/8)
4-я степень (троюродные сибсы)	3,13% (1/32)

2. Хромосомные мутации, обусловленные структурными перестройками или числовыми изменениями хромосом (транслокации, инверсии, трисомии) могут передаваться потомкам в нескольких поколениях с вероятностью $\frac{1}{4}$ или $\frac{1}{2}$, напоминая моногенное наследование.

3. Фенокопии мутаций, вызванные внешними для плода факторами, могут встречаться в семье несколько раз, если 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 MAO). В 5-24% наблюдают семейный наследственный паркинсонизм, обусловленный мутацией гена SNCA и PARR1. Для гена SNCA характерна высокая пенетрантность и раннее начало болезни (46 ± 13 лет). Фенокопией этого же заболевания является лекарственный паркинсонизм, развивающийся вследствие приема некоторых нейролептиков. При фенокопии у ребенка сохраняется нормальный генотип, поэтому последующее поколение может быть здоровым.

VIII. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ

Достаточно людям взглянуть друг на друга, чтобы понять, что существует генетическая вариабельность вида *Homo sapiens*. Структура геномов разных рас и национальностей идентична на 99,9%, а индивидуальная вариабельность составляет 0,1%. Различия между генотипами людей обусловлены в основном мутациями. Такую вариабельность и называют генетическим полиморфизмом и под ним понимают небольшие различия нуклеотидной последовательности, которые дают нормальный фенотип. Различают качественный и количественный полиморфизм.

Качественный полиморфизм связан с заменами нуклеотидов, которые встречаются через каждые 300-400 п.о. в геноме человека. Эти замены называют однонуклеотидными (SNP). Большинство этих SNP располагаются в некодирующих участках. SNP легко идентифицировать ввиду их стабильности, их можно использовать в качестве маркеров для картирования генов, ответственных за такие мультифакториальные 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, с одной стороны, создавать индивидуальные генные портреты людей, что даст возможность эффективно лечить больных, с другой стороны, поможет выявлять географические регионы повышенного риска и производства, вызывающие опасные поражения генома, и, следовательно, предлагать четкие рекомендации по обеспечению экологической безопасности территорий.

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 вносит исследование проф. Балтиморского университета 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 картированных на сегодняшний день генах человека, связанных с ними наследственных заболеваниях, о характере наследования, о функциях и размерах гена, о кодируемых продуктах, о мутантных и полиморфных аллелях, о внутригенных повторах и о 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.

IX. ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

9.1. Специфические признаки наследственной патологии

В клинической генетике известны специфические симптомы для некоторых наследственных болезней. Например:

- 1) «Птицеголовая карликовость» при синдроме Секкеля.
- 2) «Глаза лани» при частичной моносомии длинного плеча 22-ой хромосомы.
- 3) «Голубые склеры» при синдроме несовершенного остеогенеза.
- 4) Плач ребенка, напоминающий кошачий крик, при делеции короткого плеча пятой хромосомы.
- 5) Мышиный запах мочи при фенилкетонурии.
- 6) Моча с запахом «кленового сиропа» при лейцинозе.
- 7) Моча с запахом «потных ног» при изовалериановой ацидемии.
- 8) Почернение мочи на воздухе при алкаптонурии.
- 9) Покраснение мочи на воздухе при эритропоетической порфирии.
- 10) Вывих и подвывих хрусталика при синдроме Марфана или при гомоцистинурии.

Кроме того, наследственные заболевания имеют особенности манифестации, течения и внешних проявлений.

9.2. Возраст манифестации

Возраст манифестации наследственного заболевания может сильно варьировать. Далеко не все наследственные болезни проявляются уже при рождении. Лишь определенная часть нозологических форм относится к врожденным состояниям (см. таб. 9). Генные мутации могут иметь разные сроки своего фенотипического проявления, поскольку в онтогенезе происходит регуляция экспрессии генов.

Таблица 11. Время манифестации мутаций генов

Структурные гены	Время манифестации
1. Гены белков-ферментов	первые годы после рождения
2. Гены транспортных белков	постпубертат
3. Гены рецепторов	пубертат
4. Гены транскрипционных факторов	ранний онтогенез

В Канаде проводился анализ возраста проявления наследственной патологии на примере 350 моногенных форм. Оказалось, что с рождения очевидны 25% моногенных заболеваний, к 3 годам проявляются 70% от всех форм, к концу пубертатного периода - 90%.

В отдельных случаях манифестация наследственного заболевания может быть сильно удалена от момента рождения, в частности, возраст начала хореи Гентингтона - 35÷40 лет, а синдрома Вернера (прогерия взрослых) клинически проявляется в возрасте от 15 до 30 лет. Из упоминавшихся 350 заболеваний моногенной природы 1,1% имели клиническое начало после 40 лет (семейный висцеральный амилоидоз, персистирующий лентикулярный гиперкератоз, подгруппа проксимальных мышечных дистрофий).

9.3. Хронический характер течения

Хронический, и нередко прогредиентный характер течения наследственных заболеваний является результатом носительства генных мутаций. В течение жизни больного в его клетках не восстанавливается нарушенная последовательность нуклеотидов и не изменяется избыточное или недостаточное содержание материала какой-либо хромосомы. При одном из самых частых в педиатрической практике наследственных моногенных заболеваний муковисцидозе - наблюдается хронический бронхо-легочный процесс и недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы. Рецидивирующее течение свойственно наследственным гемолитическим анемиям. Прогредиентное течение характеризует практически все наследственные дефекты обмена веществ. Так, при фенилкетонурии в случае отсутствия соответствующей коррекции питания наблюдается нарастание метаболической олигофрении, расстройства поведения и появление судорожных приступов.

К прогредиентности можно отнести постепенное появление с возрастом новых симптомов, к примеру, при синдроме Марфана у новорожденных имеется, как правило, только арахнодактилия, деформация же грудной клетки может развиваться в возрасте от 1 до 12 лет, вывих хрусталика наблюдается от 1 до 7 лет, а аневризма аорты – после 12÷14 лет (см. рис. 33).



Рис.33. Синдром Марфана (с любезного разрешения проф. Ильиной Е.Г. Белорусский НИИ Врожденных и наследственных заболеваний [13])

При синдроме Мартина-Белл (синдром ломкой X-хромосомы) одним из минимальных диагностических критериев является большой объем тестикул (макроорхизм), чаще обнаруживаемый в пубертатном периоде, тогда как удлиненное лицо, макротия, массивный подбородок могут быть выявлены и на 1-ом году жизни, у части больных олигофрения и особенности поведения нарастают с возрастом.

Еще одним примером прогредиентности является адрено-генитальный синдром. В этом случае постепенно проявляются признаки преждевременного полового развития, преждевременного закрытия зон роста эпифизов у больных мужского пола с простой вирильной формой. При сольтеряющей форме развивается дегидратация на фоне повторной рвоты.

При нейрофиброматозе с рождения на коже имеются пигментные пятна цвета «кофе с молоком», с возрастом их число нарастает, развиваются опухоли по ходу нервных волокон, в том числе черепно-мозговых нервов. Опухоли отличаются тенденцией к росту, что может сопровождаться снижением слуха, зрения, судорожными приступами и другими неврологическими симптомами (см. рис. 16).



Рис.34. Нейрофиброматоз
а – пятна «кофе с молоком»; б – кожные опухоли [2]

9.4. Резистентность к терапии

При лечении больного с наследственной патологией врач часто сталкивается с резистентностью к терапии, поскольку применяемые медикаментозные препараты не способны изменить стабильный генетический дефект всех клеток организма. Однако для некоторых наследственных болезней разработаны тактики ведения больных, например, с фенилкетонурией, галактоземией, фруктоземией и другими наследственными нарушениями обмена веществ. Используются различные виды патогенетической, заместительной, корригирующей и симптоматической терапии, включающие диету, стимуляторы ЦНС, стимуляторы коллагенообразования, ортопедическую и хирургическую коррекцию наследственных дефектов. При этом более чем у половины больных наблюдается стабилизация или улучшение течения основного патологического процесса, нервно-психического и физического развития.

9.5. Множественность поражений

Наследственную патологию характеризует также множественность или полисистемность поражения: в патологический процесс оказываются вовлечены две, три и более системы организма. Более 58% наследственных патологий сопряжены с поражением нескольких систем органов.

При факоматозах поражается нервная система (фибромы по ходу нервных волокон, судорожные приступы, олигофрения) и кожные покровы (пигментированные и депигментированные пятна, на- и подкожные фибромы).

Синдром LEOPARD характеризуется вовлечением в патогенетический процесс кожи (множественный лентигоноз), сердечно-сосудистой системы (нарушение проводимости сердца, стеноз легочного ствола, дефекты

перегородок сердца, гипертрофическая кардиомиопатия) и половой системы (крипторхизм, гипоспадия, гипогонадизм).

Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, приводящее к мальабсорбции, дисфункция костного мозга, проявляющаяся нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией, признаки метафизарной дисплазии - все это проявление множественности поражения при **синдроме Швахмана**.

Этиология всех приведенных в качестве примера полисистемности поражения заболеваний является моногенной и поэтому считается результатом плейотропного действия одного гена. Хромосомные синдромы практически всегда сопровождаются множественностью поражения, что обусловлено большим дисбалансом генов и хромосом. Например, минимальные диагностические критерии синдрома Патау (трисомия по 13 хромосоме): микроцефалия, постаксиальная полидактилия, расщелина губы и неба, поликистоз почек. Наиболее часто оказываются пораженными нервная система (центральная и периферическая), опорно-двигательный аппарат (скелетная и мышечная системы) и кожа с ее производными.

Чрезвычайно важным при диагностике генетических заболеваний является сбор анамнестических данных. Анамнез жизни пациента включает сведения о начале и течении заболевания, сведения о сибсах, о родителях и родственниках первой и второй степени родства, а также данные о течении беременности и родов.

Существенными признаками, указывающими на наследственную патологию, являются нарушения течения беременности и пренатального периода развития плода. К таким нарушениям относят мало- или многоводие, малая подвижность плода или симптомы прерывания беременности. Например, маловодие может быть вызвано чрезмерным давлением матки или же может быть связано с аплазией почек или уретры. Избыточное развитие плода (внутриутробная макросомия) характерно для диабетической фетопатии, для больных с синдромом Сотоса или синдромом Беквита-Видемана. Задержка развития плода (пренатальная гипоплазия) часто может быть вызвана хромосомными аномалиями, генными мутациями, а также поражением плода вирусами цитомегалии или краснухи. Кроме того, пренатальная гипоплазия может быть вызвана радиационным поражением или многоплодной беременностью. Другими важными показателями наследственной патологии является объективное обследование больного, включающее антропометрические данные: рост, вес, тип телосложения, наличие диспропорций строения скелета и т.д.

Х. Молекулярная и предиктивная медицина.

10.1 Молекулярная медицина.

Молекулярная медицина занята разработкой инновационных методов диагностики, профилактики и лечения наследственных заболеваний с

помощью современных достижений молекулярной биологии и медицины на уровне ДНК, РНК и белков.

Важным инструментом молекулярной медицины стал метод полногеномного скрининга, или GWAS (Genome Wide Association Studies). Он основан на использовании микрочипов высокой плотности, которые позволяют идентифицировать одновременно до 6 000 000 однонуклеотидных повторов (SNP). Анализ с помощью чипов показывает, какие ключевые SNP или аллели гена присутствуют в генотипе конкретного пациента. Пока этот метод дешевле полного секвенирования генома и дает достаточно информации. При помощи GWAS к 2010 году были просканированы более 300 мультифакториальных заболеваний, идентифицированы десятки новых генов-маркеров.

В настоящее время успешно внедряется в клинику фармакогенетическое тестирование для оптимизации дозировки лекарств, например, противосвертывающих препаратов. Существуют пациенты, в организме которых из-за особенностей метаболизма накапливаются слишком большие концентрации таких лекарств, что приводит к множественным кровоизлияниям. Подобных неприятностей можно было бы избежать, если перед назначениями проводить генетическое тестирование.

Современные достижения молекулярной медицины позволяют составлять генетические паспорта для всех жителей Земли и идентифицировать мутантные аллели генов, предрасполагающих к возникновению

мультифакториальных заболеваний, таких как: гипертония, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, некоторые формы сахарного диабета и рака. Эти болезни называют социально значимыми или болезнями среднего возраста, поскольку они снижают качество жизни человека и могут приводить к тому, что человек становится инвалидом. Значимость таких заболеваний связана с их проявлением в среднем возрасте, после 40-45 лет, когда люди уже успели оставить потомство, передав ему свои «плохие» гены. В «генетическом паспорте» должны быть проанализированы ключевые гены, мутации которых ведут к той или иной болезни, что позволит предсказать возможность развития заболевания в среднем возрасте и принять соответствующие рекомендации по правильному образу жизни, особенностям питания, переносимости физических нагрузок, выбору профессии и т.п. Подобные меры профилактики способны снизить риск развития мультифакториальных болезней или смягчить тяжесть их течения.

10.2.Предиктивная медицина – задачи и проблемы.

Название предиктивная (син. превентивная, предупредительная, предсказательная) происходит от латинского глагола *praedico*, что означает говорить наперёд, предсказывать, предупреждать.

Таким образом, предиктивная медицина ставит своей задачей не совершенствование методов лечения уже существующих заболеваний, а предсказание на молекулярно-генетическом уровне вероятности их возникновения до момента появления симптомов, чтобы предупредить

развитие болезни. Основы предиктивной, индивидуальной (персонализированной) медицины были заложены в работах французского ученого Дж. Доссэ, которому удалось обнаружить четкую связь между определенными сочетаниями генов и заболеваниями неоднозначной природы, такими как бронхиальная астма и сахарный диабет. Разные гены имеют неодинаковую степень участия в развитии заболевания, поэтому наряду с главными или ключевыми генами существуют второстепенные. Выявление и тестирование таких генов-маркеров позволит с большой степенью достоверности определиться с прогнозом здоровья тестируемого организма и индивидуальной профилактикой заболеваний.

В настоящее время найдено достоверное подтверждение тому факту, что существует генетическая предрасположенность не только к соматической патологии, но и к инфекционным болезням таким, как туберкулез, сальмонеллез, вирусные гепатиты, клещевой энцефалит, болезнь Лайма, ВИЧ и др.

Например, один из вариантов гена HLA-C — rs9264942 обеспечивает существенную защиту и способствует значительному снижению скорости размножения вируса СПИДа при его проникновении в человеческий организм. Человек, несущий пару копий варианта rs9264942, в среднем на 90% ниже имеет вероятность развития СПИДа чем у остальных; одну копию гена rs9264942 — на 60%. Среди европейцев одну копию этого гена носят примерно 50%, счастливицы с парными копиями составляют группу из 10% населения.

Результаты тестирования панелей ключевых генов конкретного человека могут быть представлены в виде «генетического паспорта» или индивидуальной база ДНК-данных, отражающей генетические особенности человека, его предрасположенность к тем или иным наследственным или мультифакториальным заболеваниям. Какие же задачи решает создание генетического паспорта? Генетический паспорт не дает информации о заболеваниях человека, о его физических и поведенческих особенностях, он лишь отражает своеобразный «штрих-код», присвоенный каждому человеку и считываемый при анализе ДНК. Генетическое тестирование позволяет подтвердить диагноз наследственной болезни в случае появления ее первых клинических симптомов, провести доклиническую диагностику наследственных заболеваний с поздней манифестацией, выявить носительство мутантного гена у гетерозигот и определить генетическую предрасположенность к широко распространенным мультифакториальным заболеваниям. Поскольку, например, если онкологические и нейродегенеративные заболевания сегодняшняя медицина не способна предотвращать, но при высоком генетическом риске онкологической патологии можно рекомендовать пациенту регулярные осмотры, что позволит выявить новообразования на ранней стадии. Таким образом, польза генетического тестирования состоит в возможности ранней диагностики и лечения, в снижении беспокойности относительно заболеваний наследственной природы и их передачи потомкам, в возможности сознательно строить планы на будущее. Однако, несомненно существуют и

ограничения генетического тестирования, связанные с психологическими проблемами, возможным вредом для семейных отношений и вступления в брак, с дискриминацией при трудоустройстве, страховании, обучении и по этническим признакам. При объяснении результатов тестирования пациенту необходимо объяснить, что речь идет не о приговоре, а только о повышенной вероятности.

Существует несколько этических проблем, связанных с составлением генетического паспорта для конкретного человека. В 1998 г всемирная организация здравоохранения (WHO) издала положение: "Работодатели, страховые компании, школы, государственные или любые другие третьи учреждения и лица не должны допускаться к результатам генетического тестирования". Однако, по международным правилам (EURO GAPP, 2000) в исключительных случаях, когда здоровью близких угрожает реальная опасность, которую можно предотвратить, информацию о высоком генетическом риске можно предоставить родственникам. Во-вторых, тестирование заболеваний с поздней манифестацией, при которых нет методов эффективной терапии (хорея Гентингтона), рекомендуется проводить только по достижении зрелого возраста (после получения паспорта), когда человека сам может решить, какая ему нужна информация и нужна ли она ему вообще.

Существуют и методологические проблемы генетического тестирования, связанные с достоверностью результатов и возможностью получения ложноотрицательных или ложноположительных ответов, со сложностью

выявления всех наиболее значимых генов-маркеров предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям и, наконец, с адекватной интерпретацией результатов.

Несомненный вклад в решение вопросов генетического тестирования вносят достижения геномной биоинформатики в области расшифровки генных сетей (ансамблей генов), контролирующих нормальные метаболические процессы и патологические реакции организма. Стремительно развиваются смежные направления предиктивной медицины такие, как фармакогенетика, нутригеномика и медицина антистарения. «Мы будем иметь индивидуальную превентивную медицинскую помощь, основанную на персональных оценках риска, полученных на основе анализа ДНК... каждый человек будет иметь информацию о полной нуклеотидной последовательности его генома... эта информация будет неотъемлемой частью его медицинской карты» - это высказывание принадлежит американскому генетику Фр. Коллинзу, руководителю международного проекта «Геном человека».

XI. Профилактика наследственной патологии в России.

11.1 В последние годы в нашей стране возрастает понимание социальной ценности здоровья человека, поскольку именно здоровье определяет не только наше долголетие, но и возможность реализации биологического предназначения. Основная задача человека как биологического вида состоит в рождении полноценного потомства и в обеспечении здоровья будущих

поколений. В связи с этим особое внимание в РФ уделяется развитию профилактики наследственной патологии.

К профилактике наследственной патологии относится медико-генетическое консультирование как вид медицинской помощи, направленной на предупреждение рождения больного потомства в семье. Медико-генетическое консультирование включает в себя четыре составляющих:

1. генетическую врачебную консультацию;
2. генотипирование пациентов для создание банка данных о семьях с отягощенной наследственностью;
3. скринирование новорожденных на наиболее распространенные наследственные болезни;
4. пренатальную диагностику.

К мерам профилактики наследственной патологии следует отнести развивающуюся в нашей стране сеть медико-генетических центров и консультаций, а также и относительно новое направление - периконцепционную профилактику.

Под периконцепционной профилактикой понимают создание максимально благоприятных условий до и после зачатия, необходимых для полноценного развития и рождения здорового ребенка. Для такого подхода необходимо помнить, что беременность должна быть планируемой, а не случайной. Будущим родителям рекомендуется пройти обследование у врачей всех специальностей, выявить и вылечить все хронические болезни и скрытые инфекции. Затем оба родителя в течение 3 месяцев должны пройти курс витаминотерапии, обязательно включающей витамины - В6, В12, инозитол и до 0.4 мг в день фолиевой кислоты, которая, как показано, предотвращает

возникновение пороков развития. Кроме того, рекомендуется особая диета, включающая продукты с повышенным содержанием фолиевой кислоты - шпинат, томаты, бобы, апельсины, печень. Таким образом, репродуктивное здоровье родителей будет наиболее благоприятным для момента зачатия.

Российские врачи очень слабо подготовлены в области медицинской генетики и предиктивной медицины. Но ведь каждая семья мечтает иметь здоровых детей. Уменьшение числа детей в семьях в развитых странах делает чрезвычайно важным оптимальный исход каждой беременности. В этом смысле профилактика наследственных болезней должна занимать ведущее место как в работе врача, так и в системе здравоохранения.

Медицинскую помощь лицам с наследственными болезнями в поликлинических условиях оказывают в 5-6 раз чаще, чем людям без такой патологии. В детских больницах общего профиля от 10 до 20% пациентов составляют дети с наследственной патологией, что в 5-10 раз выше частоты таких больных в популяции. Продолжительность жизни таких больных зависит не только от самой болезни, но и от уровня медицинской помощи. Хотя точные расчеты еще не сделаны, для стран с хорошо развитой системой здравоохранения можно с большой уверенностью полагать, что не менее 50% всех пациентов с наследственными болезнями умирают в детском возрасте, а в интернатах дети живут в среднем до 10 лет.

О социальной и медицинской значимости профилактики наследственных болезней свидетельствует высокий уровень инвалидности больных и экономические затраты на их содержание и обслуживание. В домах-

интернатах для детей-инвалидов средняя затрачиваемая сумма на 1 ребенка в месяц равна среднемесячной зарплате по стране. В Санкт-Петербурге среди причин детской инвалидности ВПР (14.7%) занимают 3 место после психических и поведенческих расстройств (30%) и заболеваний нервной системы (18.2%), а среди причин младенческой смертности на долю наследственных болезней приходится до 30%.

Наследственная патология может быть обусловлена как вновь возникающими мутациями так и унаследованными от предыдущих поколений. Подобные мутации могут приводить к развитию наследственной или мультифакториальной болезни .

11.2 .Уровни профилактики

Различают три уровня профилактики наследственной патологии: первичный, вторичный и третичный. Под первичным уровнем профилактики понимают меры, направленные на планирование семьи и деторождения, а также на улучшение среды обитания человека. При планировании семья должна учитывать оптимальный репродуктивный возраст женщины, составляющий 21-35 лет, у женщин более старшего возраста ухудшается качество яйцеклеток, возрастает риск выкидышей и аномалий развития плода. Особенно опасными для беременных женщин являются их соматические (диабет) или инфекционные (грипп, краснуха) заболевания, поскольку они оказывают повреждающее или тератогенное действие на плод. Целесообразным является отказ семьи от деторождения при повышенном риске появления ребенка с наследственной патологией (особенно при

близкородственных браках) и при отсутствии адекватных методов пренатальной диагностики или лечения.

Улучшение среды обитания человека связано со снижением генетического груза как в целом для человеческих популяций, так и для каждого индивидуума. Под генетическим грузом обычно понимается та часть наследственной изменчивости, которая приводит к рождению менее приспособленных к жизни особей, попадающих под действие естественного отбора. Генетическим грузом человеческих популяций обусловлена наследственная и врождённая патологии человека, к которой можно отнести нарушения репродукции вплоть до бесплодия, мертворождения, спонтанные аборт, рождение детей с пороками развития, с генными и хромосомными болезнями. Рождение полноценного потомства зависит, прежде всего, от состояния репродуктивного здоровья родителей и их подготовленности к зачатию, вынашиванию, рождению и воспитанию ребенка.

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., которые выступают в качестве мутагенов, тератогенов и канцерогенов. К социальным нагрузкам относят 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.

Вторичный уровень профилактики предполагает возможность согласия женщины на прерывание беременности при пренатально установленной наследственной патологии плода, связанной с тяжелыми и летальными генетическими дефектами.

К третичному уровню профилактики наследственной патологии относят возможности коррекции проявления патологических генотипов. Развитие тяжелого заболевания в настоящее время можно предотвратить путем коррекции (лечения) больного после рождения с помощью диетотерапии, которая высоко эффективна при галактоземии, фенилкетонурии, гипотиреозе и др. Например, целиакия проявляется расстройствами

пищеварения с началом прикорма ребенка. В основе болезни лежит непереносимость пшеничного белка глютена. Исключение этого белка из пищи полностью гарантирует избавление от тяжелой патологии ЖКТ.

Таким образом целью медико-генетической службы является создание нормальных условий жизни для пациентов настолько, насколько это возможно, чтобы они могли иметь потомство, сделать выбор относительно своего здоровья и репродукции, получить доступ к соответствующим медицинским или социальным системам, адаптироваться к ситуации и иметь представления о новых возможностях и достижениях науки.

Полное составление генетического паспорта в российских лабораториях в 2012 году занимало 14 дней. Паспорт включал анализ 67 полиморфизмов и обходился пациенту в 27 тысяч рублей.

11.3. Методы пренатальной диагностики.

В медико-генетических центрах врачи-генетики консультируют семьи с отягощенной наследственностью с целью предотвращения рождения больного потомства. При этом возможны консультации беременных женщин с помощью методов пренатальной или дородовой диагностики, направленной на выявление патологии плода. В публикациях Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) говорится, что ни один ребенок в мире не должен родиться с дефектами, образование которых можно было предотвратить мерами профилактики или выявить с помощью методов пренатальной (дородовой) диагностики.

В пренатальной диагностике используют два основных подхода – неинвазивный и инвазивный для плода анализ.

К неинвазивным для плода методам относят УЗИ и биохимические тесты, связанные с определением в крови беременной женщины определенных маркерных белков и гормонов - альфа-фетопротеина, белка беременных-РААРа, хорионического гонадотропина и эстриола.

Ультразвуковое исследование проводится трижды за весь срок беременности, первое - на сроке 10-14 недель для подтверждения состояния беременности, определения положения плода, плаценты и выявления грубых пороков развития ЦНС (анэнцефалия); второе - на сроке 20-24 недели, проводится анатомический скрининг, при котором осматривают голову, туловище и конечности, гениталии. С 16 недели уже хорошо различимы дефекты закрытия нейральной трубки, с 20 недели - пороки желудочно-кишечного тракта, а с 26 недели - пороки сердечно сосудистой системы. Анатомический скрининг позволяет с высокой эффективностью выявлять пороки развития практически всех систем органов. Маркерами врожденных пороков развития (ВПР) считаются мало- или многоводие, опережение или отставание в росте, нарушения положения и подвижности плода, диспропорции тела, гипоплазия плаценты, амниотические тяжи, гипо- и гиперплазия пуповины, кисты плаценты и воротниковая зона (ТВП). Третье исследование проводится - на сроке 32-34 недели для обнаружения поздно проявляющихся ВПР и для функциональной оценки состояния плода.

Универсальным неспецифическим биохимическим маркером состояния плода является альфа-фетопротеин (АФП), который может определяться в крови будущей матери. Этот белок представляет собой гликопротеин с Мв (молекулярным весом) 65 кДа (килоДальтон), на его долю приходится 30% среди всех плазменных белков плода, он синтезируется в желточном мешке с 5 недели, а позднее в печени плода, затем через плаценту поступает в кровь матери. Значимыми считаются показатели концентрации альфа-фетопротеина начиная с 16-18 недели беременности. В 80-90% изменения его уровня связаны с акушерской патологией матери. Повышение концентрации АФП обнаруживается при наличии дефектов закрытия нейральной трубки (спино- и черепномозговые грыжи). Снижение концентрации альфа-фетопротеина выявляется при хромосомном неблагополучии плода (при с.Дауна или с.Эдвардса). Плазменный белок - РААРа (белок, ассоциированный с беременностью) синтезируется плацентой и является лучшим биохимическим маркером для диагностики хромосомных болезней, начиная с 10-14 недели.

Для формирования групп высокого риска хромосомной патологии проводят комбинированный скрининг, включающий результаты УЗИ, измерения толщины воротникового пространства плода (ТВП менее 2,5 мм) и длины носовой косточки, отсутствующей у 78% плодов с с.Дауна, и также биохимические показатели крови будущей матери. Такой комбинированный скрининг позволяет выявлять до 97.5% плодов с хромосомными аномалиями.

Показаниями к инвазивной диагностике являются отклонения, выявленные неинвазивными методами, а также возраст женщины к моменту родов выше 39 лет, наличие сбалансированной хромосомной мутации у одного из родителей, наличие наследственных болезней в семье или наличие больного ребенка, профессиональная вредность родителей.

К инвазивным методам, связанным с внутриутробным проникновением к плоду, относят хорионбиопсию, проводимую на 7-9 неделе беременности, амниоцентез - на 15-18 неделе и кордоцентез - на 23-25 неделе. Во всех случаях под контролем УЗИ берут клетки плода и анализируют их с помощью биохимических, цитогенетических или молекулярно-генетических методов.

ХII. ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

12.1. Уровни лечения наследственных болезней.

Эмпирические попытки лечить больных с наследственной патологией, предпринимавшиеся в течение 200 лет вплоть до 30-х годов XX века, не давали положительных результатов. Диагноз наследственной болезни оставался приговором больному и его семье, такие семьи считали вырождающимися. Однако была показана зависимость разной степени проявления признаков от влияния генотипа и внешней среды ($\Phi = \Gamma + \text{CP}$), обнаружена неполная пенетрантность, экспрессивности и специфичность действия генов, показано, что если среда влияет на экспрессивность генов, то можно изменить (уменьшить или исключить) патологическое действие генов. Впервые в мире в начале 30-х годов невропатолог и генетик С.Н.

Давиденков указал на ошибочность мнения о неизлечимости наследственных болезней и возможность вмешательства в работу патологических генов. В настоящее время можно утверждать, что многие наследственные болезни успешно лечатся. Такая установка должна быть у современного врача.

Выделяют три уровня лечения наследственной патологии.

1)Симптоматический или неспецифическая ликвидация симптомов, которые сопровождают заболевание. Симптоматическая терапия может быть медикаментозной, как например, применение анальгетиков при наследственных формах мигрени, специфических транквилизаторов - при психических проявлениях наследственных болезней, противосудорожных препаратов - при судорожных симптомах и т.д. Лекарственная симптоматическая терапия разнообразна и зависит от формы наследственных болезней: еще греки в античном периоде применяли колхицин при острых приступах подагрического артрита. К симптоматической терапии можно также отнести ЛФК, ФТЛ (физиотерапевтическое лечение), занятия с логопедом-дефектологом, климатотерапия, массаж и хирургические вмешательства.

2)Патогенетический уровень связан с прерыванием цепи патологических процессов с помощью диетотерапии (фенилкетонурия, галактоземия, лейциноз, фруктоземия), компенсаторной или фермент-заместительной терапии (б. Гоше, б. Фабри), детоксикационной терапии (б. Вильсона-Коновалова), витаминотерапии и хирургии, например, исправление

косметических дефектов (расщелина губы, нёба), удаление опухолей, трансплантация органов.

3) Эtiологический уровень основан на устранении первопричины заболевания, к нему относится **генотерапия**, основная задача которой состоит в использовании гена как лекарства. В мутантные клетки пациента вводят дополнительные копии нормальных аллелей генов с помощью векторных молекул, исправляя этим генный дефект. По своей сути вектор - это молекула-переносчик, которая должна проникать через плазматические мембраны в ядро клетки и встраиваться в хромосомы. В качестве векторов используют, например, вирусную или бактериальную плазмидную ДНК. Генные конструкции получают методами генной инженерии, встраивая нормальный аллель гена в векторную молекулу путем рестрикции-лигирования. Такая векторная генная конструкция интегрирует в хромосомы человека вместе с переносимым нормальным аллелем гена, который должен стабильно экспрессироваться в клетке, не нарушая работы других генов и подчиняясь клеточной регуляции. Причем место интеграции переносимого гена должно быть строго определенным, а не случайным. Однако до сих пор способ доставки ДНК в клетку далек от совершенства, кроме того векторы на основе вирусов считаются небезопасными. Плазмидные бактериальные ДНК в качестве векторов используют крайне редко, поскольку они слабо встраиваются в хромосомы человека. Существуют другие подходы доставки рекомбинантных генных конструкций в клетку, например, упаковка ДНК в липидную оболочку -

липосому, «бомбардировка» клеточных мембран частицами золота, пробивающими микропоры в мембране для прохождения ДНК, и наложение электрического поля. Тем не менее до настоящего времени не существует «идеального вектора», с помощью которого генные конструкции легко бы проникали в клетки и обеспечивали бы экспрессию нормального гена. Как оказалось, для лучшего проникновения в клетку упакованные частицы должны иметь определенную форму – «червяка». Они поглощаются клеткой в 1600 раз более эффективно, чем частицы других форм (об этом можно судить по экспрессии гена в клетках).

В качестве векторов используют также искусственные хромосомы: HAC - человеческие или YAC (yeast artificial chromosomes) - дрожжевые искусственные хромосомы. В них можно встроить ген любой длины, они не встраиваются в хромосомы и могут самостоятельно реплицироваться.