РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
КАФЕДРА БИОЛОГИИ И ОБЩЕЙ ГЕНЕТИКИ

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Учебное пособие

для студентов специальностей
«Сестринское дело», «Лечебное дело»,
«Стоматология», «Фармация»

Москва
Российский университет дружбы народов
2016

УДК 575:61 (075.8)
ББК 52.5
М42

Утверждено
РИС Ученого совета
Российского университета
дружбы народов

Коллектив авторов:
М.М. Азова, О.Б. Гигани, О.О. Гигани, Е.М. Желудова

М42 Медицинская генетика : учебное пособие / М. М. Азова, О. Б. Гигани, О. О. Гигани, Е. М. Желудова. – Москва : РУДН, 2016. – 124 с. : ил.

ISBN 978-5-209-07410-6

Учебное пособие «Медицинская генетика» предназначено для студентов медицинских специальностей медицинского факультета Российского университета дружбы народов и содержит краткую информацию по вопросам, которые обсуждаются в лекциях по указанному курсу, а также при проведении лабораторных занятий.

Учебное пособие не заменяет детального изучения соответствующего материала учебников, а помогает студенту правильно ориентироваться в большом объеме информации, публикуемой в современной научной литературе.

УДК 575:61 (075.8)
ББК 52.5

ISBN 978-5-209-07410-6

© Азова М.М., Гигани О.Б.,
Гигани О.О., Желудова Е.М., 2016
© Российский университет дружбы народов, 2016

Оглавление

1. Вопросы молекулярной генетики…….. 5
   1.1 Структура и функции нуклеиновых кислот. Генетический код. Репликация ДНК……... 5
   1.2 Изменчивость организмов. Мутации. Репарация ДНК…….. 15
   1.3 Механизмы реализации генетической информации. Транскрипция……. 24
   1.4 Механизмы реализации наследственной информации. Трансляция……. 29
   1.5 Регуляция активности генов……. 32
   1.6 Структурная организация генетического материала в хромосомах. Экстрахромосомные и транспозируемые генетические элементы……... 36
2. Вопросы общей генетики……... 44
   2.1 Хромосомы. Кариотип. Гены. Геном. Генофонд. Генотип. Фенотип. Формы взаимодействия генов…. 44
   2.2 Генетические аспекты деления клеток…… 48
   2.3 Законы наследственности. Закономерности наследования генов……... 60
3. Генетика человека и медицинская генетика……. 66
   3.1 Генетический материал человека…… 66
   3.2 Методы генетики человека……... 70
   3.3 Наследственность и патология……. 76
   3.4 Наследственные болезни…….. 77
   3.5 Методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии……... 85
   3.6 Краткое описание наследственных болезней……. 87
   3.7 Экологическая генетика…… 96
   3.8 Фармакогенетика……... 98
4. Человек и биосфера……. 100
5. Эволюционное учение…… 105
6. Происхождение человека (антропогенез)……. 115
Рекомендуемая дополнительная литература…… 122

Предисловие

Учебное пособие предназначено для студентов медицинского факультета РУДН. В нем содержится краткая систематизированная информация по основным вопросам общей и молекулярной биологии и генетики, современные сведения по проблемам генетики человека и медицинской генетики.

Материалы пособия могут быть использованы студентами в процессе изучения курса медицинской генетики, при подготовке к занятиям, коллоквиумам и экзамену. Вместе с тем, следует отметить, что ознакомление студента с приведенной здесь информацией не заменяет детального изучения соответствующего материала учебников и рекомендуемой дополнительной литературы. Задача пособия состоит в том, чтобы дать читателю минимальную справочную информацию по вопросам, которые более детально обсуждаются в лекциях по указанному курсу, а также при проведении лабораторных занятий.

1. ВОПРОСЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ

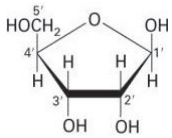
1.1. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Нуклеиновые кислоты (НК) представляют собой биополимеры, мономерами которых являются нуклеотиды. НК были открыты в 1869 г. И.Ф. Мишером.

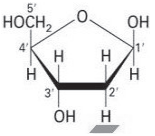
Компоненты нуклеотида:

- углевод пентоза (дезоксирибоза или рибоза),
- азотистое основание,
- остаток фосфорной кислоты.

Углеводы, входящие в состав нуклеиновых кислот



Рибоза

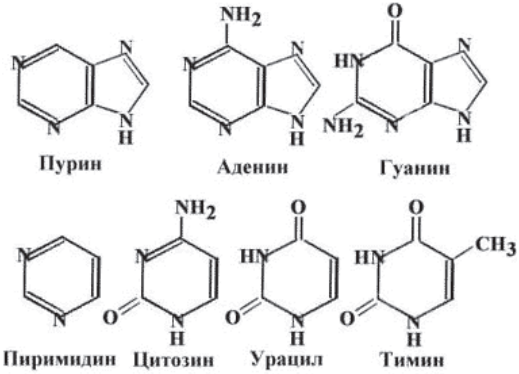


Дезоксирибоза

Азотистые основания – это гетероциклические органические соединения, относящиеся к двум классам:

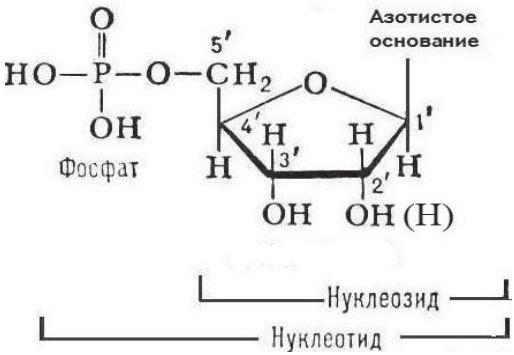
- пуриновые – аденин (A), гуанин (G);
- пиримидиновые – тимин (T), цитозин (C), урацил (U).

Азотистые основания



Азотистые основания присоединяются к 1’-углеродному атому пентозы N-гликозидной связью, в результате чего образуется *нуклеозид*. При фосфорилировании нуклеозида формируется *нуклеотид*. Количество фосфатных групп может отличаться, в связи с чем нуклеотиды могут быть представлены нуклеозидмонофосфатами, нуклеозиддифосфатами и нуклеозидтрифосфатами. Второй и третий фосфат присоединяются макроэргическими связями.

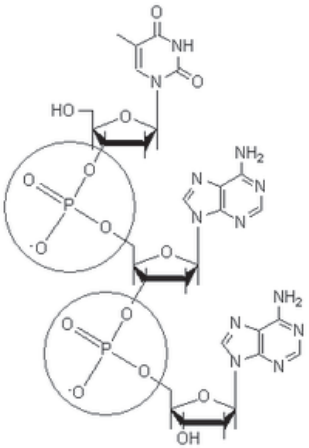
Структура нуклеотида



Первичная структура нуклеиновых кислот – это последовательность нуклеотидов, соединенных ковалентными 3’-,5’- фосфодиэфирными связями.

Характеристики первичной структуры:
- число нуклеотидов,
- типы нуклеотидов (азотистых оснований),
- порядок расположения нуклеотидов.

Фрагмент молекулы нуклеиновой кислоты



Генетические функции нуклеиновых кислот

- Хранение наследственной информации
- Передача наследственной информации
- Реализация наследственной информации

Существуют два вида нуклеиновых кислот – ***дезоксирибонуклеиновая (ДНК)*** и ***рибонуклеиновая (РНК)***, отличающиеся в строении нуклеотидов углеводным компонентом и составом азотистых оснований.

Компонент	***ДНК***	***РНК***
пентоза	Дезоксирибоза	рибоза
азотистое основание	аденин, гуанин, цитозин, тимин	аденин, гуанин, цитозин, урацил

Дезоксирибонуклеиновая кислота

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) – генетический материал всех клеточных форм жизни, а также ряда вирусов. ДНК выполняет все выше перечисленные функции нуклеиновых кислот.

ДНК характеризуется рядом особенностей:

- способностью к репликации;

- способностью к репарации спонтанных и индуцированных повреждений;
- способностью к рекомбинации.

Локализация ДНК в клетке:
- прокариоты - цитоплазма (нуклеоид, плазмиды);
- эукариоты - ядро (хромосомы), органоиды (митохондрии, пластиды, клеточный центр).

Первичная структура ДНК – последовательность нуклеотидов в одной цепи. Встречаемость различных динуклеотидов в цепи ДНК – случайна. Вместе с тем, частота встречаемости у прокариот и их вирусов динуклеотидов 5′-ЦГ-3′ и 5′-ГЦ-3′ практически одинакова, у большинства эукариот и их вирусов динуклеотидные последовательности 5′-ЦГ-3′ встречаются гораздо реже чем 5′-ГЦ-3′. Динуклеотид 5′-ЦГ-3′ - мишень для метилирования. Степень метилирования молекулы имеет значение для регуляции активности генов.

Э. Чаргафф в 1950 г. при изучении ДНК обнаружил ряд закономерностей, впоследствии названных правилами Чаргаффа:
- [A] = [T]
- [G] = [C]
- [A + G] = [T + C]
- [A + T] ≠ [G + C]

Эти закономерности, а также рентгеноструктурный анализ ДНК, проведенный Р.Франклин в 1953 г., способствовали открытию вторичной структуры ДНК.

Вторичная структура ДНК

Была открыта Дж. Уотсоном и Ф. Криком в 1953 г. и названа ***двойной спиралью***.

Это две антипараллельные, комплементарные полинуклеотидные цепи, соединенные водородными связями, закрученные в спираль относительно друг друга и воображаемой оси.

Комплементарные пары азотистых оснований (канонические пары, пары Уотсона и Крика):
- A-T (две водородные связи),
- G-C (три водородные связи).

Азотистые основания (гидрофобная часть молекулы) располагаются внутри спирали, сахарофосфатные остовы – по периферии (именно они определяют антипараллельную направленность цепей). На поверхности

спирали формируются два желобка: большой (место связывания с белками) и малый (место связывания с антибиотиками).

В формировании двойной спирали кроме водородных связей принимают участие и так называемые «стэкинг-взамодействия» между азотистыми основаниями соседних пар нуклеотидов.

Одна из закономерностей количественного содержания азотистых оснований в молекуле ДНК (отношение А+Т / Г+Ц ≠ 1) как установил А.Н. Белозерский является константой вида (коэффициентом специфичности, характеристикой вида).

Формы двойных спиралей

Форма	A	B	C	Z
Спираль	Правая	правая	правая	левая
Количество пар оснований на 1 витке спирали	10,7	10,0	9,3	12
Расстояние между соседними парами оснований	0,23 нм	0,34 нм	0,3 нм	0,38 нм
Диаметр спирали	2,3 нм	2,0 нм	1,9 нм	1,8 нм

Наиболее распространенной формой двойной спирали является ***B-форма***.

Искривления и изгибы двойной спирали могут иметь место в тех случаях, если:

- последовательно располагаются два аденина в одной цепи и, соответственно, два тимина - в другой;
- такие пары встречаются в каждом витке;
- частота повторов А-Т, разделенных участками из 4-6 Г-Ц пар - высокая.

Деформация спирали, видимо, важна для:

- формирования хромосом (наматывания ДНК на белковые коры нуклеосом);
- регуляции экспрессии генов (специфического связывания ДНК с соответствующими регуляторными белками).

Третичная структура ДНК – это линейные или кольцевые суперспирализованные молекулы.

Четвертичная структура ДНК формируется в комплексе с белками.

Денатурация ДНК

Денатурация ДНК (плавление, диссоциация) - разделение цепей ДНК в результате разрушения водородных связей. Этот процесс происходит при повышении температуры, изменении pH, а также под влиянием других факторов. Величины температуры и pH, которые приводят к денатурации, зависят от нуклеотидного состава ДНК, т.е. от содержания А-Т и Г-Ц пар (числа водородных связей между нуклеотидами). Денатурация - процесс обратимый.

Ренатурация ДНК

Ренатурация ДНК (отжиг, реассоциация) – восстановление ДНК. Ренатурация возможна правильная и полная только при медленном изменении условий (понижении температуры, уменьшении pH и т.д.). При резком изменении условий полного восстановления структуры молекулы не происходит.

Рибонуклеиновая кислота

Структурные особенности РНК:

- в состав рибонуклеотидов входит одно из четырех азотистых оснований (А, Г, Ц, У);
- углевод – рибоза (наличие группы ОН у второго атома углерода рибозы создает большую чувствительность к действию щелочей и ферментов и, следовательно, меньшую стабильность молекулы РНК);
- присутствие модифицированных (минорных) азотистых оснований, особенно часто встречающихся в тРНК;
- формирование двуспиральных участков (шпилек) в результате комплементарного соединения ряда нуклеотидов.

В клетке существует несколько типов РНК

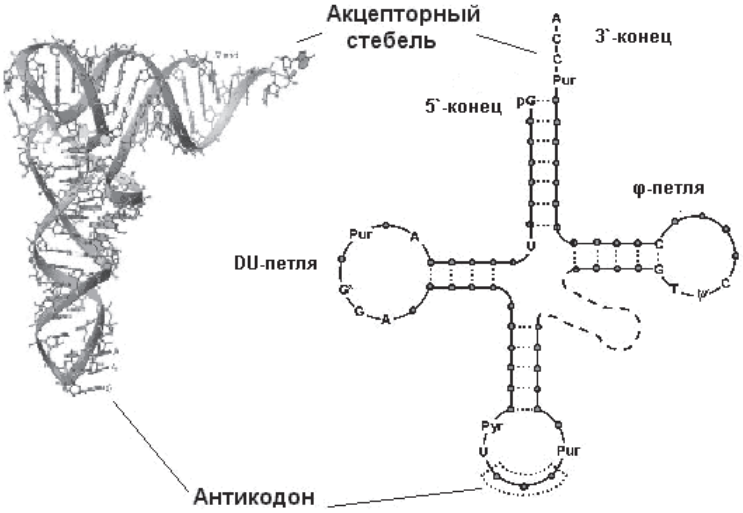
Типы РНК

- Матричные (информационные) РНК (мРНК, иРНК) несут информацию о последовательности аминокислот в полипептидной цепочке.
- Рибосомальные РНК (рРНК) входят в состав рибосом.
- Транспортные РНК (тРНК) участвуют в переносе аминокислоты к месту синтеза белка и распознают кодоны на мРНК.
- Малые ядерные РНК (мяРНК) участвуют в сплайсинге.

- МикроРНК, малые интерферирующие РНК (siРНК) регулируют активность генов.
- Праймеры участвуют в репликации.
- Вирусные РНК – носители наследственной информации РНК-содержащих вирусов

Каждый тип РНК имеет свою вторичную и третичную структуры, и, в отличие от ДНК, подавляющее большинство молекул РНК являются однонитевыми. В качестве примера можно рассмотреть тРНК, вторичная структура которой – «клеверный лист», третичная структура – L-форма.

Структура тРНК



L-форма *«клеверный лист»*

Генетический код

Генетический код – это система записи последовательности аминокислот полипептидной цепи в виде последовательности нуклеотидов ДНК или мРНК.

Свойства генетического кода:

- Триплетность – каждая аминокислота кодируется комбинацией из трех нуклеотидов (триплет, кодон). Всего 64 триплета, три из которых не кодируют аминокислоту, а означают остановку синтеза полипептида (стоп-кодоны).
- Вырожденность (избыточность) – большинство аминокислот кодируются несколькими триплетами.
- Однозначность – каждый триплет соответствует только одной определенной аминокислоте.
- Неперекрываемость – у соседних триплетов нет общих нуклеотидов.
- Непрерывность – между триплетами нет разграничительных знаков.
- Универсальность – генетический код одинаков у всех живых организмов (есть исключения, в числе которых – митохондриальный геном)

Таблица генетического кода

Первое основание	Второе основание				Третье основание
	У (А)	Ц (Г)	А (Т)	Г (Ц)	
У (А)	**Фен**	**Сер**	**Тир**	**Цис**	У (А)
	Фен	**Сер**	**Тир**	**Цис**	Ц (Г)
	Лей	**Сер**	-	-	А (Т)
	Лей	**Сер**	-	**Три**	Г (Ц)
Ц (Г)	**Лей**	**Про**	**Гис**	**Арг**	У (А)
	Лей	**Про**	**Гис**	**Арг**	Ц (Г)
	Лей	**Про**	**Глн**	**Арг**	А (Т)
	Лей	**Про**	**Глн**	**Арг**	Г (Ц)
А (Т)	**Иле**	**Тре**	**Асн**	**Сер**	У (А)
	Иле	**Тре**	**Асн**	**Сер**	Ц (Г)
	Иле	**Тре**	**Лиз**	**Арг**	А (Т)
	Мет	**Тре**	**Лиз**	**Арг**	Г (Ц)
Г (Ц)	**Вал**	**Ала**	**Асп**	**Гли**	У (А)
	Вал	**Ала**	**Асп**	**Гли**	Ц (Г)
	Вал	**Ала**	**Глу**	**Гли**	А (Т)
	Вал	**Ала**	**Глу**	**Гли**	Г (Ц)

Репликация ДНК

Репликация ДНК – это синтез ДНК на ДНК-матрице (удвоение ДНК) (М. Мезелсон, Ф. Сталь, 1958 г.; А. Корнберг, 1959 г.).

Принципы	Условия
• Матричность • Комплементарность • Антипараллельность • Полуконсервативность	• ДНК-матрица • Дезоксирибонуклеозидтрифосфаты (dATP, dGTP, dTTP, dCTP) • Ферменты • Энергия (АТР) • Mg^{2+}

Матрицей может быть:

- двуцепочечная ДНК с однонитевыми разрывами,
- одноцепочечная ДНК с затравкой,
- двуцепочечная ДНК с пробелами (наиболее активная).

Подготовка ДНК-матрицы (прокариоты):

- Ori-сайт - точка начала репликации (богатый АТ-парами участок ДНК, состоящий из 250-300 п.н.).
- + инициаторный белок (Dna A).
- + Геликаза (Dna B/Dna C) – АТФ-зависимый фермент, расплетающий двойную спираль.
- + Топоизомеразы I, II, снимающие топологическое напряжение разрезанием нити ДНК.
- + SSB-белки, связывающиеся с однонитевыми участками ДНК-матрицы и препятствующие восстановлению двойной спирали.

ДНК-полимеразы прокариот:

1. ДНК-полимераза I
   - полимераза
   - 5’-экзонуклеаза
   - 3’-экзонуклеаза
2. ДНК-полимераза III (основной фермент репликации)
   - полимераза
   - 3’-экзонуклеаза
3. ДНК-полимеразы II, IV, V участвуют в репарации

Особенности работы полимераз:

- Катализируют реакцию
  (dNMP)n + dNTP → (dNMP)n+1 + PP
- Не могут осуществлять синтез de novo (с нуля).
- Синтезируют ДНК в направлении 5'→3' .

Синтез цепи ДНК (прокариоты):

- Праймаза, относящаяся к РНК-полимеразам, синтезирует праймер (РНК-затравку).
- ДНК-полимераза III синтезирует ведущую цепь и фрагменты Оказаки отстающей цепи.
- ДНК-полимераза I удаляет праймер и заполняет брешь.
- ДНК-лигаза сшивает фрагменты Оказаки.

Синтез *ведущей цепи* осуществляется непрерывно в направлении 5'→3'.

Отстающая цепь синтезируется прерывисто (фрагменты Оказаки). Синтез каждого фрагмента идет в направлении 5'→3', а общий рост цепи - 3'→5'.

Особенности репликации у эукариот:

- ДНК-полимеразы:
  ДНКП α участвует в инициации репликации, работает в комплексе с праймазой.
  ДНКП β – фермент репарации.
  ДНКП δ синтезирует ведущую цепь и фрагменты Оказаки.
  ДНКП ε участвует в синтезе фрагментов Оказаки.
  ДНКП ζ возможно участвует в репарации.
  ДНКП γ реплицирует митохондриальный геном.
- Молекулы ДНК эукариот полирепликонные (у прокариот - монорепликонные).
- Длина фрагментов Оказаки – 100-200 н.п. (у прокариот – 1000-2000 н.п.).
- Скорость репликации 10-100 н.п./сек. (у прокариот – 500 - 1500 н.п./сек).
- Удаление праймеров осуществляет РНКаза Н.
- Наличие в хромосомах теломер, решающее проблему недорепликации линейных молекул.
- Репликация осуществляется в S-периоде митотического цикла.

Типы репликации ДНК:

- θ-тип (кольцевые молекулы ДНК)
- σ-тип, или механизм катящегося кольца (кольцевые молекулы ДНК некоторых вирусов)
- репликация линейных молекул

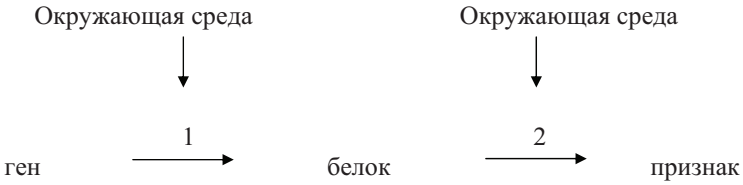
1.2. ИЗМЕНЧИВОСТЬ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ. МУТАЦИИ. РЕПАРАЦИЯ ДНК

Формы изменчивости

Изменчивостью называют способность организмов приобретать новые признаки. Она бывает ненаследственной (модификационная и онтогенетическая) и наследственной (комбинативная и мутационная). Изменчивость способствует адаптации организмов к условиям окружающей среды и является одним из факторов эволюции. Мутационный процесс приводит к появлению наследственных заболеваний.

Модификационная изменчивость – изменение фенотипа без изменения генотипа, обусловленное факторами окружающей среды. В большинстве случаев носит адаптивный характер. Пределы, в которых меняется признак, называют *нормой реакции*. Норма реакции определяется генотипом.

Схема, отражающая формирование фенотипа



Исходя из указанной схемы, материальной основой для появления любого признака является ген (генетический материал). В том случае, если информация, закодированная в данном гене, будет реализована (произойдет синтез белка), появится белок, а последний, в свою очередь, может привести к появлению соответствующего признака. Следовательно, у каждого организма могут формироваться только те признаки, информация о которых закодирована в его генетическом материале. Однако, факторы окружающей среды способны оказывать влияние на осуществление процессов данной схемы. Во-первых, они могут индуцировать или тормозить процессы образования белковых молекул на всех стадиях белкового синтеза

(транскрипция, трансляция, посттрансляционная модификация), а в отдельных случаях и делать невозможной работу генов (1). Во-вторых, факторы среды способны оказывать влияние на способность сформировавшегося белка выполнять свои функции (2). Отсюда *экспрессивность*, т.е. степень проявления признака, может быть различной.

Онтогенетическая изменчивость – изменение фенотипа в процессе индивидуального развития организма, обусловленное поэтапной реализацией генетической информации организма и влиянием среды, обеспечивает рост и развитие организма в конкретных условиях окружающей среды.

Комбинативная изменчивость – появление новых комбинаций генов в результате кроссинговера, независимого расхождения негомологичных хромосом в анафазе мейоза, случайной встречи гамет при оплодотворении. Рекомбинация генетического материала встречается также у вирусов и бактерий.

Мутационная изменчивость – появление мутаций генов и хромосом.

Мутации (Г. Де Фриз, 1901 г.) – стойкие, случайные, ненаправленные качественные или количественные изменения ДНК.

Значение мутаций:

- для отдельных особей, как правило, имеют отрицательное значение, часто приводят к появлению заболеваний, снижению жизнеспособности или гибели;
- для вида в целом – положительное – способствует выживанию и видообразованию.

Классификация мутаций:

1. *По способности наследоваться при половом размножении*:
- Соматические (происходят в соматических клетках, потомкам не передаются)
- Генеративные (возникают в половых клетках и передаются потомкам)

2. *По проявлению в гетерозиготе:*
- Доминантные
- Рецессивные

3. *По уклонению от нормы (дикого типа):*
- Прямые (дикий тип → мутантный фенотип)
- Обратные (реверсии) (мутантный фенотип→ дикий тип)
- Супрессорные (мутантный фенотип→ дикий тип)

4. *По локализации в клетке:*
- Ядерные
- Цитоплазматические

5. *По фенотипическому проявлению:*
- Летальные
- Морфологические
- Биохимические
- Поведенческие и др.

6. *По причинам возникновения:*
- Спонтанные
- Индуцированные (обусловленные мутагенами)

7. *По действию на организм:*
- Полезные
- Нейтральные
- Вредные

8. *По характеру изменения генома:*
- Генные
- Хромосомные
- Геномные

9. *По характеру изменения продукта гена:*
- Миссенс-мутации приводят к замене аминокислоты
- Нонсенс-мутации приводят к появлению стоп-кодонов
- Сеймсенс-мутации – мутации без замены аминокислотного остатка. Обусловлены вырожденностью генетического кода

Мутагены – факторы, являющиеся причиной возникновения мутаций и повышающие их частоту.

Классификация мутагенов:
- Физические мутагены (ионизирующие излучения, ультрафиолетовое излучение)
- Химические мутагены (аналоги азотистых оснований, метилирующие агенты, соли тяжелых металлов и др.)
- Биологические мутагены (мобильные генетические элементы, вирусы, чистая ДНК)

Генная мутация – изменение структуры ДНК в пределах одного гена.

Наименьший участок молекулы ДНК, способный мутировать, называется *мутон*, он равен одной паре нуклеотидов.

По характеру изменения генетического материала:

1. Замена нуклеотида
- Простая замена (транзиция): A↔G, T↔C
- Сложная замена (трансверсия): A↔C, A↔T, G↔C, G↔T

2. Инсерция (вставка) нуклеотидов (может приводить к сдвигу рамки считывания)

3. Делеция (выпадение) нуклеотидов (может приводить к сдвигу рамки считывания)
4. Внутригенная инверсия (поворот участка гена на 180°)
5. Динамические мутации обусловлены увеличением количества тринуклеотидных повторов. Характеризуются:

- Антиципацией (усугублением проявлений в каждом последующем поколении)
- Переходом от премутации (увеличение повторов, не проявляющееся фенотипически) к мутации
- Увеличением количества повторов во время гаметогенеза.
- Могут затрагивать регуляторные области гена (синдром ломкой Х-хромосомы), кодирующие участки (хорея Гентингтона) или 3'-нетранслируемую область гена (атрофическая миотония).

Молекулярные механизмы возникновения генных мутаций

1. Ошибки ДНК-полимеразы
2. Таутомеризация азотистых оснований
3. Встраивание аналогов азотистых оснований (5-бромурацил, 2-аминопурин)
4. Дезаминирование азотистых оснований
5. Алкилирование азотистых оснований
6. Разрыв фосфодиэфирных связей в ДНК
7. Апуринизация (разрыв гликозидной связи)
8. Воздействие интеркалирующих агентов (акридиновые красители, этидиум бромид и др.)
9. Формирование тиминовых димеров

Хромосомная мутация (аберрация, перестройка) – изменение структуры хромосомы.

Причины хромосомных аберраций – разрывы хромосом и возможные последующие соединения фрагментов. Разрывы хромосом происходят при действии ионизирующего излучения, вирусов, в силу некоторых особенностей строения и функционирования хромосом, неравного кроссинговера, кроссинговера у особей гетерозиготных по инверсиям или транслокациям.

Хромосомные аберрации бывают сбалансированные и несбалансированные.

- При сбалансированных перестройках не происходит потери или приобретения дополнительного генетического материала, поэтому они, в основном, не сопровождаются фенотипическими проявлениями. У носителей формируются аномальные гаметы.

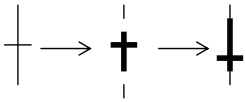
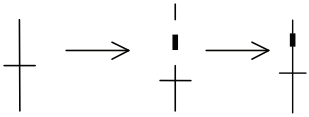
- Несбалансированные перестройки сопровождаются утратой или увеличением генетического материала, что часто приводит к изменению фенотипа организма и образованию аномальных гамет.

К хромосомным мутациям относятся:

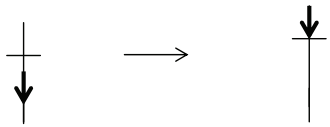
1. Фрагментация хромосомы
2. Дефишенси (концевые нехватки, терминальные) – потеря теломерных участков хромосомы, возможно образование кольцевых хромосом.
3. Делеция (интерстициальные делеции) – потеря участка хромосомы, не включающего теломеру.
4. Микроделеции - потерей очень маленького фрагмента хромосомы.

В результате делеций возникают моносомии по утраченному фрагменту. В гомозиготном и гемизиготном состоянии мутации такого типа – летальны.

5. Дупликация – удвоение участка хромосомы. Дупликации небольших по размерам фрагментов в меньшей степени, чем делеции влияют на изменение фенотипа организма. Дупликация обширного участка хромосомы ведет к непропорциональному увеличению значительного числа генов, что может быть губительным для организма.
6. Инверсия – поворот участка хромосомы на 180°, фенотипически проявляются только в случае положения гена. Организмы гетерозиготные по инверсиям стерильны, т.к. у них не происходит конъюгация хромосом и кроссиговер.

Инверсии	
Перицентрические	**Парацентрические**
	
Затрагивают участок хромосомы с центромерой, может измениться конфигурация хромосомы	Не затрагивают участок хромосомы с центромерой, конфигурация хромосомы не меняется

7. Транспозиция – перемещение участка хромосомы в другой локус этой же хромосомы.

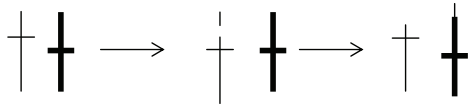


8. Транслокация – перемещение участка хромосомы в другую хромосому. Причиной часто служат транспозиции подвижных генетических элементов. Транслокации подразделяются на реципрокные и нереципрокные.

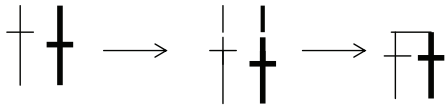
Транслокация	
Реципрокная	**Нереципрокная**
Обмен участками между негомологичными хромосомами, изменяется характер сцепления, число хромосом не меняется. Влияют не на организм, в клетках которого происходят, а только на гаметы, т.к. при мейозе нарушается конъюгация хромосом, снижается частота кроссинговера, нарушается расхождение хромосом, отсюда, гетерозиготы часто стерильны (А)	Взаимного обмена участками между хромосомами не происходит. Возможно: – Перемещение фрагмента хромосомы на негомологичную хромосому (транспозиция) (Б), – Слияние хромосом с потерей фрагментов, лишенных центромер. При слиянии двух негомологичных хромосом в одну, изменяется структура и число хромосом, что приводит к нарушению мейоза (В)

А) Обмен участками между негомологичными хромосомами

Б) Перемещение участка хромосомы на негомологичную

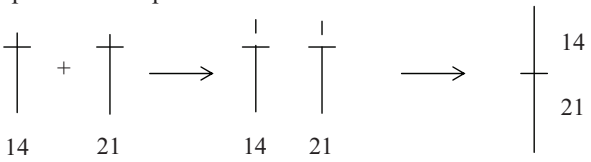


В) Слияние хромосом с потерей фрагментов, лишенных центромер



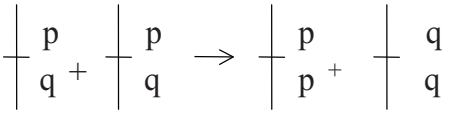
дицентрик

Г) Робертсоновские транслокации - транслокации между двумя акроцентрическими хромосомами

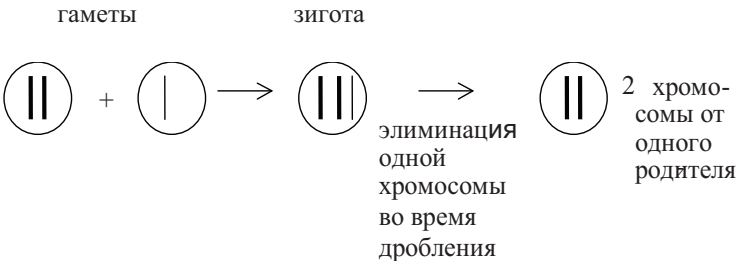


Короткие плечи теряются, возникают моносомии по коротким плечам. Носители – здоровы. Потеря данных фрагментов фенотипически не проявляется, поскольку короткие плечи сохраняются у остальных акроцентрических хромосом. Робертсоновские перестройки функционально сбалансированные, поэтому их относят к реципрокным транслокациям У носителей подобных аберраций формируется шесть типов гамет, в основном, аномальные.

9. Изохромосомы являются результатом поперечного разделения центромер в анафазе митоза и анафазе II мейоза, что приводит к формированию хромосом с одинаковыми плечами одной хромосомы. Появляется трисомия по присутствующему плечу и моносомия по отсутствующему.



10. Однородительские дисомии. Число хромосом в кариотипе потомка – 2n, но одна пара гомологичных хромосом наследуется от одного родителя. Однородительские дисомии приводят к качественному хромосомному дисбалансу, гомозиготизации по рецессивным патологическим аллелям одного из родителей или нарушениям внутриутробного развития.



Геномная мутация – изменение количества хромосом.

1. Анеуплоидия – изменение количества отдельных хромосом.
- Трисомия (2n+1)
- Моносомия (2n-1)
- Нуллисомия (2n-2)
2. Полиплоидия – увеличение количества наборов хромосом (3n, 4n)
3. Гаплоидия – уменьшение количества наборов хромосом (1n)

Причины изменения числа хромосом:

1. Нерасхождение хромосом во время клеточного деления.
2. Анафазное отставание хромосом.

Предполагается возрастание вероятности нерасхождения хромосом у организмов с хромосомными аберрациями и повышенной частотой сателлитных ассоциаций.

Репарация ДНК

Репарация – исправление повреждений ДНК. Обеспечивает сохранение генетической информации.

Виды репарации:

1. Прямая репарация
2. Эксцизионная репарация
3. Рекомбинационная репарация
4. SOS-репарация

Прямая репарация – восстановление поврежденного звена ДНК в результате обратной реакции (реверсия).

- Коррекция, осуществляемая ДНК-полимеразой во время репликации.
- Фотореактивация (А. Кельнер, 1949 г.) – расщепление пиримидиновых димеров с помощью активируемого видимым светом фермента фотолиазы. У людей отсутствует.
- Репарация алкилированного гуанина – ферменты метилтрансферазы удаляют метильную группу, возвращая основание в исходную форму.
- Репарация однонитевых разрывов ДНК с помощью фермента полинуклеотидлигазы.
- Репарация АП-сайтов – ферменты инсертазы осуществляют прямую вставку потерянных азотистых оснований.

Эксцизионная репарация – вырезание поврежденных участков из цепи ДНК с последующим заполнением образовавшейся бреши.

- Замена модифицированных нуклеотидов
- Темновая репарация тиминовых димеров
- Мисмэтч-репарация

Замена модифицированных оснований

1. Фермент гликозилаза распознает и удаляет модифицированное азотистое основание (гидролизует N-гликозидную связь)
2. Ферменты АП-эндонуклеаза и фосфодиэстераза вырезают лишенный основания нуклеотид.
3. ДНК-полимераза застраивает брешь.
4. Полинуклеотидлигаза сшивает одноцепочечный разрыв.

Эксцизионная репарация тиминовых димеров (прокариоты)

1. Комплекс эндонуклеаз UvrABC (эксцинуклеаза) распознает повреждение ДНК.
2. Эксцинуклеаза разрезает цепь ДНК на расстоянии 8 нуклеотидов с 5'-конца и 4 нуклеотида с 3'-конца от повреждения.
3. Геликаза UvrD вытесняет вырезанный фрагмент.
4. ДНК-полимераза I застраивает брешь.
5. Полинуклеотидлигаза сшивает одноцепочечный разрыв.

Мисмэтч-репарация – удаление некомплементарных нуклеотидов.

1. Белки MutS и MutL распознают мисмэтч.
2. Эндонуклеаза MutH разрезает цепь вблизи мисмэтча.
3. Экзонуклеаза вырезает участок, включающий некомплементарный нуклеотид.
4. ДНК-полимераза застраивает брешь.
5. Полинуклеотидлигаза сшивает одноцепочечный разрыв.

Рекомбинационная репарация – замещение поврежденного участка одной из нитей молекулы ДНК на неповрежденный фрагмент в результате встраивания нити из гомологичной хромосомы или сестринской хроматиды. В процессе участвуют белок RecA, ДНК-полимераза, полинуклеотидлигаза.

SOS-репарация (М. Радман, 1974 г.) запускается в клетках с большим количеством повреждений ДНК.

1. Белок RecA связывается с белком LexA и разрушает его.
2. Активируется транскрипция генов umuC и umuD.
3. Белковый комплекс UmuCD присоединяется к ДНК-полимеразе и изменяет ее таким образом, что она продолжает синтез на поврежденной ДНК-матрице.

1.3. МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ. ТРАНСКРИПЦИЯ

Ген – это участок молекулы ДНК, несущий информацию о структуре одной молекулы РНК. Расположение генов у клеточных форм жизни – линейное. Гены прокариот объединены в *опероны* и представляют собой *транскриптон* – единицу транскрипции. У эукариот гены могут быть собраны в *кластеры* (кластер генов гистоновых белков, кластер генов рРНК, кластеры глобиновых генов и т.д.). Кластеры могут повторяться многократно и следовать *тандемно* друг за другом. Внутри кластера гены разделены *спейсерами*.

Классификация генов.

1. По функции: структурные (кодируют белки, тРНК, рРНК) и регуляторные (регулируют активность других генов).
2. По особенностям экспрессии:

- конститутивные (постоянно активные) и индуцибельные (с регулируемой экспрессией)
- «домашнего хозяйства» (обеспечивают базовые функции всех клеток) и «роскоши» (тканеспецифичные)

Транскрипция

Транскрипция – это синтез РНК на матрице ДНК.

Принципы:

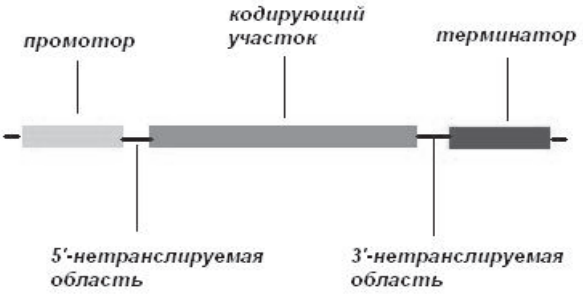
- Матричность
- Комплементарность
- Антипараллельность
- Униполярность

Условия:

- ДНК-матрица
- Рибонуклеозидтрифосфаты (ATP, GTP, UTP, CTP)
- Ферменты (РНК-полимеразы) и другие белки
- Энергия (ATP)
- Mg^{2+}

Транскриптон – единица транскрипции.

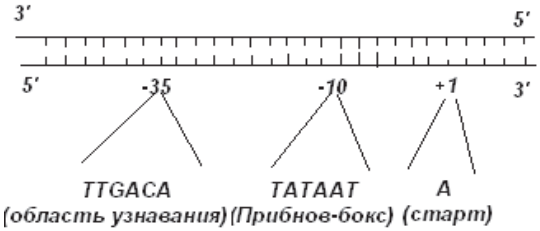
Структура транскриптона у прокариот



Промотор – участок ДНК, с которым связывается РНК-полимераза, чтобы начать транскрипцию.

Терминатор – участок ДНК, на котором заканчивается транскрипция.

Структура промотора прокариот



РНК-полимераза прокариот

1. Состоит из нескольких субъединиц:
   - 2 α (каркас РНК-полимеразы, связывание с ДНК)
   - β (полимеризация РНК)
   - β’ (неспецифическое связывание с ДНК)
   - ω (сборка фермента и защита от разрушения)
   - σ (распознавание и связывание с промотором)

ααββ’ω – кор-фермент
Кор-фермент + σ-субъединица = холофермент

2. Катализируют реакцию
(NMP)n + NTP → (NMP)n+1 + PP

3. Осуществляет синтез в направлении 5’→3’.

4. В праймере не нуждается (начинает синтез с нуля).

Транскрипция у прокариот

1. Инициация транскрипции:

- Связывание холофермента с промотором
- Образование открытого комплекса (расплетание участка ДНК-матрицы, включающего стартовую точку)
- Синтез начального участка цепи РНК (до 10 нуклеотидов)
- Отсоединение σ-субъединицы и формирование кор-фермента.

2. Элонгация транскрипции

Кор-фермент РНК-полимеразы продвигается по ДНК-матрице, расплетая ее и наращивая цепь РНК. Вслед за продвижением РНК-полимеразы восстанавливается исходная вторичная структура ДНК-матрицы.

3. Терминация транскрипции

Терминация транскрипции – окончание синтеза РНК. Осуществляется на терминаторе.

Способы терминации:

- ρ-независимая терминация (при считывании терминатора на синтезируемой РНК формируется шпилька, препятствующая дальнейшей работе РНК-полимеразы, и транскрипция прекращается);
- ρ-зависимая терминация (ρ-белок присоединяется к определенным участкам синтезируемой РНК и с затратой энергии АТФ способствует диссоциации гибрида РНК с матричной нитью ДНК).

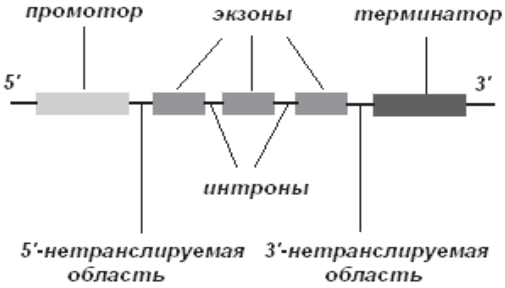
Транскрипция у эукариот

РНК-полимеразы:

- РНКП I синтезирует 5.8S, 18S, 28S рРНК.
- РНКП II синтезирует мРНК, мяРНК.
- РНКП III синтезирует тРНК, 5S рРНК, мяРНК.
- РНКП IV синтезирует некоторые мРНК.
- РНКП митохондриальная.

Для инициации транскрипции РНК-полимеразы нуждаются в белках – факторах транскрипции.

Структура транскриптона эукариот

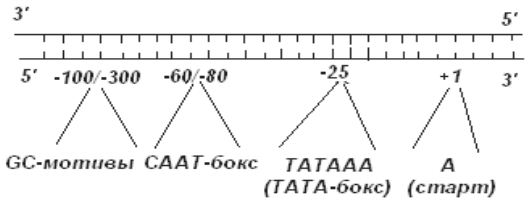


Транскрибируемая часть генов эукариот отличается мозаичностью. *Интроны* (некодирующие участки гена) и *экзоны* (информативные последовательности) были впервые обнаружены у аденовирусов (1977 г.) и позднее описаны для эукариотических организмов. Интронов в гене может быть от 1-2 до 50 и более. Не имеют интронов гены гистоновых белков. В генах млекопитающих в среднем обнаруживается 7 интронов. На долю экзонов в генетическом материале человека приходится 1%.

Типы интронов:

- Интроны I типа – в генах рРНК Простейших (аутосплайсинг, проходящий без участия ферментов в присутствии нуклеотидов с гуанином)
- Интроны II типа – в митохондриальных генах многих эукариот (аутосплайсинг)
- Интроны III типа – в генах ядерных мРНК с концевыми последовательностями 5’ GT – AG 3’ (сплайсинг с образованием сплайсосомы, состоящей из малых ядерных рибонуклеопротеидов).

Структура промотора эукариот (для РНКП II)



TATA-бокс (блок Хогнесса) обнаруживается более чем у 80% генов. Отсутствие TATA-бокса приводит к началу синтеза с нескольких точек и

образованию целого семейства мРНК. Промоторы TATA-less называют неканоническими.

Инициация транскрипции (для РНКП II)

- TBP связывается с TATA-боксом промотора
- + TAF – TBP-ассоциированные факторы (TBP в комплексе с TAF формируют TF II D)
- + TF II A – вспомогательный инициаторный фактор
- + TF II B способствует связыванию TF II F и РНКП II
- + TF II F (геликаза)
- + РНКП II
- + TF II E способствует связыванию TF II H
- + TF II H (геликаза, киназа. Фосфорилирует РНКП II, что приводит к активации фермента)
- + TF II J (функция неизвестна).

Процессинг РНК

Процессингом РНК называют комплекс посттранскрипционных модификаций РНК (созревание молекулы РНК).

Процессинг мРНК (осуществляется только у эукариот):

1. Модификация 5'-конца (кэпирование) – присоединение к 5'-концу транскрипта гунозинтрифосфата (ГТФ) 5'-5'- связью. Реакция катализируется ферментом гуанилилтрансферазой. Затем происходит метилирование присоединенного гуанина и первых нуклеотидов транскрипта. Функции КЭПа:
   - Защита 5'-конца мРНК от деградации
   - Взаимодействие с рибосомой при инициации трансляции
   - Транспорт мРНК из ядра

2. Модификация 3'-конца (полиаденилирование) - присоединение к 3'-концу РНК-транскрипта от 100 до 300 остатков адениловой кислоты. Катализируется ферментом polyA-полимеразой. Функции polyA-хвоста:
   - Защита 3'-конца мРНК от деградации
   - Транспорт мРНК из ядра
   - Участие в сплайсинге.

3. Сплайсинг (Р. Робертс, Ф. Шарп, 1977 г.) - удаление из транскрипта интронов и соединение экзонов.

Возможны *транс-сплайсинг* (соединение РНК разных транскриптов) и *альтернативный сплайсинг* (соединение экзонов пре-мРНК в разных комбинациях с образованием различных зрелых молекул мРНК).

Процессинг тРНК (эукариоты):

- удаление из про-тРНК нуклеотидных последовательностей на 5'-конце и 3'-конце (ферменты РНКаза Р и РНКаза D),
- модификация некоторых азотистых оснований,
- присоединение к 3'-концу последовательности ССА (фермент концевая нуклеотидилтрансфераза),
- удаление нуклеотидной последовательности из антикодоновой петли (фермент эндонуклеаза).

Процессинг рРНК (эукариоты) – пре-рРНК (45 S) разрезается на зрелые рРНК (18 S, 5,8 S, 28 S). Осуществляется рибонуклеазами. Некоторые азотистые основания модифицируются.

Процессинг у прокариот

У прокариот мРНК процессингу не подвергается. Трансляция синтезируемой молекулы мРНК может начаться до завершения транскрипции.

Гены тРНК и рРНК прокариот расположены кластером и транскрибируются с образованием полицистронной РНК. Первичный транскрипт разрезается ферментом РНКаза III. Вырезанная тРНК подвергается процессингу, сходному с процессингом тРНК у эукариот за исключением того, что у прокариот не происходит удаления нуклеотидной последовательности из антикодоновой петли.

1.4. МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ. ТРАНСЛЯЦИЯ

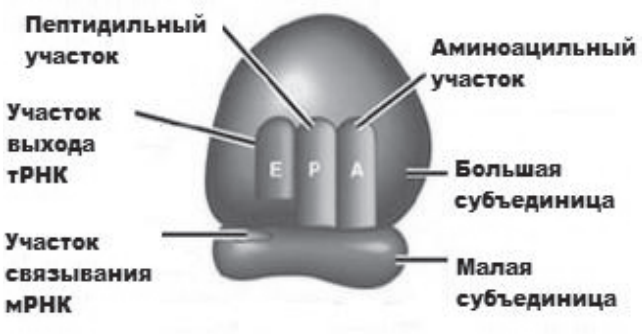
Трансляция – синтез полипептидной цепи на матрице РНК.

Принцип:	**Условия:**
Матричность	• мРНК • Рибосомы • Аминокислоты • тРНК • Ферменты, факторы трансляции • Энергия (АТФ, ГТФ)

Рибосомы – немембранные органеллы, состоящие из двух субъединиц, каждая из которых представляет собой комплекс рРНК с белками.

	Прокариоты	***Эукариоты***
Рибосома	70S	80S
Малая субъединица	30S (16S рРНК, 21 белок)	40S (18S рРНК, 30-35 белков)
Большая субъединица	50S (5S рРНК, 23S рРНК, 34 белка)	60S (5S рРНК, 5,8S рРНК, 28S рРНК, 45-50 белков)

Структура рибосомы



Образование аминоацил-тРНК катализируется ферментом аминоацил-тРНК-синтетазой и проходит в два этапа:

1. Активация аминокислоты
   Аминокислота + АТФ → аминоацил-АМФ + РР

2. Присоединение аминокислоты к тРНК
   Аминоацил-АМФ + тРНК → аминоацил-тРНК + АМФ

Трансляция у прокариот

1. Инициация трансляции

1. Образование формил-метионил-тРНК (fmet-тРНК).
2. 30 S + IF3 → диссоциация рибосомы
3. + мРНК
4. Доставка fmet-тРНК к старт-кодону AUG (IF2/GTP → IF2/GDP)
5. Образование водородных связей между кодоном AUG и антикодоном UAC (fmet-тРНК)
6. +IF1 (вспомогательный фактор, блокирующий А-участок)
7. + 50 S → 70 S
8. Отсоединение факторов инициации (IF1,2,3)

В конце инициации fmet-тРНК находится в Р-участке рибосомы, А-участок свободен.

Рамка считывания устанавливается благодаря последовательности Шайна-Дальгарно (богатая пуринами 5-8-нуклеотидная последовательность, комплементарная полипиримидиновому участку 16S рРНК)

2. Элонгация трансляции

1. Образование следующего комплекса аминоацил-тРНК
2. Доставка аминоацил-тРНК в А-участок рибосомы (Tu/GTP → Tu/GDP)
3. Образование пептидной связи между аминокислотами в Р- и А-участках
4. Транслокация рибосомы на 1 кодон (G/GTP → G/GDP)
5. Восстановление комплекса Tu/GTP:
   Tu/GDP + Ts → Tu/Ts + GDP
   Tu/Ts + GTP → Tu/GTP + Ts

3. Терминация трансляции

- Стоп-кодоны: UAA, UAG, UGA
- Факторы терминации: RF1, RF2, RF3, RRF
- RF1 распознает кодоны UAG и UAA
- RF2 распознает кодоны UGA и UAA
- RF3 облегчает работу других факторов, обладает GTP-азной активностью.
- RRF фактор способствует высвобождению последней тРНК.

Полисома (полирибосома) – это несколько рибосом, одновременно транслирующих одну молекулу мРНК.

Особенности трансляции прокариот и эукариот

	Прокариоты	*Эукариоты*
Рибосомы	70S (30S, 50S)	80S (40S, 60S)
Стартовая аминокислота	Fmet	met
Факторы инициации	IF1, 2, 3	eIF 1, 2, 3, 4A, 4B, 4C, 4E.., 5
Выбор старт-кодона	Последовательность Шайна-Дальгарно	КЭП (гипотеза сканирования), последовательность Козак
Факторы элонгации	EF1 (Tu), EF2 (Ts), EF3 (G)	eEF1, eEF2
Факторы терминации	RF1, RF2, RF3, RRF	eRF1, eRF3
Последовательность сборки комплекса	30S + мРНК + fmet-тРНК или 30S + fmet-тРНК + мРНК	40S + met-тРНК + мРНК
Локализация процесса в клетке	Цитозоль	Цитозоль, мембраны, ЭПР, митохондрии
Сопряженность с транскрипцией	Идут одновременно	После транскрипции и процессинга РНК

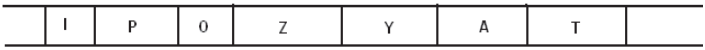
1.5. РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

Регуляция транскрипции у прокариот

Для прокариотических организмов характерна оперонная структура генома (Ф.Жакоб, Ж.Л. Моно, 1961 г.).

Оперон – группа генов, кодирующих белки, участвующие в одном метаболическом пути. Транскрипция генов оперона осуществляется с общего промотора и регулируется общим сигналом. В результате образуется полицистронная мРНК.

Лактозный оперон



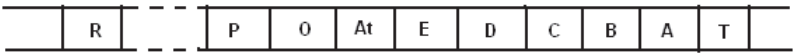
I – ген-регулятор, несущий информацию о структуре белка-репрессора;
P - промотор (участок ДНК, с которым связывается РНК-полимераза, чтобы начать транскрипцию);
O – оператор (участок ДНК, с которым связывается белок-репрессор);
Z, Y, A – структурные гены, кодирующие ферменты, необходимые для расщепления и усвоения лактозы (β-галактозидазу, β-галактозид пермеазу и β-галактозид трансацетилазу);
T – терминатор (участок ДНК, на котором заканчивается транскрипция).

Негативная регуляция работы лак-оперона осуществляется с помощью белка-репрессора. При отсутствии лактозы, репрессор (тетрамерный белок) связывается с оператором и блокирует транскрипцию. Если в среде появляется лактоза, она взаимодействует с белком-репрессором и меняет его конформацию, в результате чего репрессор отсоединяется от оператора, и гены транскрибируются. Таким образом, лактоза является индуктором, а лактозный оперон – индуцибельным.

Позитивная регуляция. При снижении концентрации глюкозы в клетке, повышается содержание циклической АМФ, в комплексе с которой белок, активирующий катаболизм (CAP) взаимодействует с промотором лак-оперона и увеличивает его сродство к РНК-полимеразе. В результате усиливается транскрипция генов оперона.

Лактозный оперон является примером катоболизирующего оперона.

Триптофановый оперон



R – ген-регулятор, несущий информацию о структуре белка-репрессора;
P – промотор (участок ДНК, с которым связывается РНК-полимераза, чтобы начать транскрипцию);
O – оператор (участок ДНК, с которым связывается белок-репрессор);
At – аттенюатор;
A, B, C, D, E – структурные гены, кодирующие ферменты, необходимые для синтеза триптофана;
T – терминатор (участок ДНК, на котором заканчивается транскрипция).

Негативная регуляция работы триптофанового оперона осуществляется с помощью белка-репрессора. Если в среде есть триптофан, он связывается с белком-репрессором и способствует его соединению с оператором, в результате чего блокируется транскрипция. Если триптофана нет, репрессор

неактивен, и гены транскрибируются. Таким образом, триптофан является корепрессором, а триптофановый оперон – репрессибельным.

Аттенюация – это регулируемая терминация транскрипции, основанная на сопряжении у прокариот процессов транскрипции и трансляции. В зоне аттенюатора расположены последовательно два триплета, кодирующих триптофан, и нуклеотидные последовательности, при транскрибировании которых в мРНК образуются шпилечные структуры. Возможны два альтернативных варианта шпилек. Если в среде нет триптофана, рибосома задерживается на триптофановых кодонах, и на мРНК формируется нетерминаторная шпилька. При этом РНК-полимераза транскрибирует оперон. Если в среде содержится некоторое количество триптофана, рибосома не задерживается на триптофановых кодонах, в результате чего образуется терминаторная шпилька, и транскрипция оперона прекращается.

Триптофановый оперон является примером анаболизирующего оперона.

Регуляция транскрипции у эукариот

1. С помощью регуляторных элементов

У эукариот выделяют две группы регуляторных элементов:

1. Цис-регуляторы – универсальные или специфические нуклеотидные последовательности (промоторы, терминаторы, энхансеры, сайленсеры, инсуляторы)
2. Транс-регуляторы – белки, взаимодействующие с цис-элементами.

Энхансер – нуклеотидная последовательность, усиливающая транскрипцию гена.

Сайленсер – нуклеотидная последовательность, подавляющая транскрипцию гена.

Особенности работы энхансеров (сайленсеров):

- Способны действовать на больших расстояниях.
- Действуют вне зависимости от положения относительно направления транскрипции.
- Взаимодействие с промотором регулируемого гена сопровождается образованием петли ДНК.

Инсулятор – нуклеотидная последовательность, изолирующая ген от действия энхансеров и сайленсеров.

2. Метилирование ДНК – присоединение метильной группы к C_5-атому цитозинов, расположенных в CpG-островках (областях, богатых CG-динуклеотидами).

- Осуществляется ферментами метилтрансферазами.

- Метилирование CpG-островков в промоторе приводит к инактивации гена (нарушается взаимодействие с факторами транскрипции, и, возможно, увеличивается степень конденсации хроматина).

3. Модификации гистоновых белков

- Ацетилирование гистонов ферментом трансацетилазой активирует транскрипцию.
- Метилирование гистонов ферментом метилтрансферазой подавляет транскрипцию.

4. Компактизация хроматина подавляет транскрипцию.

Регуляция трансляции

Регуляция реализации генетической информации у эукариот осуществляется на уровне транкрипции, процессинга РНК, выхода мРНК в цитозоль, трансляции, процессинга белков. Большое значение имеет время жизни мРНК – у эукариот каждая молекула может просуществовать до нескольких суток.

Механизмы регуляции:

- Подавление с помощью антисмысловых РНК, длиной 70-110 н. (прокариоты)
- Подавление или активация факторов инициации трансляции у эукариот (eIF4, eIF2 и др.)
- Подавление с помощью белков, связывающихся с 5'-нетранслируемой областью мРНК (прокариоты, эукариоты). Эти белки часто являются продуктами трансляции данной мРНК.
- Маскирование мРНК эукариот с помощью белков, специфически связывающихся с 3'-нетранслируемой областью и неспецифически – со всей мРНК. В результате мРНК становится недоступной не только для трансляции, но и для деградации и ферментативных модификаций.
- РНК-интерференция – это подавление экспрессии генов, осуществляемое небольшими двунитевыми молекулами РНК длиной 21-28 н.п. (микроРНК, siРНК). Обеспечивает посттранскрипционный сайленсинг генов. Значение РНК-интерференции: посттранскрипционная регуляция экспрессии генов, защита от вирусов, подавление активности мобильных генетических элементов.

Схема строения siРНК

Ингибиторы экспрессии генов

1. Ингибиторы транскрипции у прокариот:
   - Актиномицин D (связывается с ДНК и блокирует транскрипцию)
   - Рифампицин (блокирует инициацию транскрипции)
   - Стрептолидигин (блокирует РНК-полимеразу)

2. Ингибиторы транскрипции у эукариот:
   - α-аманитин (белок бледной поганки) ингибирует РНКП II, РНКП III (при высоких дозах), на РНКП I и IV не действует.

3. Ингибиторы трансляции у прокариот:
   - Стрептомицин (связывается с 30S и подавляет инициацию)
   - Тетрациклин (блокирует присоединение аминоацил-тРНК к рибосоме)
   - Хлорамфеникол (ингибирует пептидилтрансферазу)
   - Пуромицин (действуя как аналог аминоацил-тРНК, вызывает преждевременную терминацию)

4. Ингибиторы трансляции у эукариот:
   - Дифтерийный токсин и циклогексимид (действуют на eEF2 и подавляют транслокацию рибосомы)

1.6. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА. ЭКСТРАХРОМОСОМНЫЕ И ТРАНСПОЗИРУЕМЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭЛЕМЕНТЫ

Организация генетического материала вирусов

Вирусы – это облигатные внутриклеточные организмы, содержащие в качестве генетического материала один из видов нуклеиновых кислот (ДНК или РНК).

Генетический материал ДНК-содержащих вирусов может быть представлен следующими молекулами ДНК:

- однонитевой кольцевой (M13),
- двунитевой кольцевой (SV40, папиломовирусы),
- однонитевой линейной (парвовирусы),
- двунитевой линейной (герпесвирусы, аденовирусы, λ),
- частично одноцепочечной кольцевой (вирус гепатита В),
- линейной двунитевой с ковалентно замкнутыми концами (вирус оспы).

Генетический материал РНК-содержащих вирусов может быть представлен следующими молекулами РНК:

- однонитевой линейной (вирусы полиомиелита, ВИЧ, гриппа),

- двунитевой линейной (реовирусы),
- более одной молекулы РНК одного из этих типов.

Организация генетического материала вируса соответствует таковой клетки хозяина (гены бактериофагов собраны в опероны и не имеют мозаичного строения, тогда как сплайсинг был впервые обнаружен у аденовирусов).

Вирусы с однонитевыми линейными молекулами РНК делятся на две группы: с позитивным (+) и негативным (-) геномом.

Нуклеотидная последовательность РНК (-) комплементарна мРНК. При попадании в клетку на (-) цепи строится РНК (+), используемая в дальнейшем как матрица при трансляции и синтезе новых (-) цепей. Примерами таких вирусов являются вирусы везикулярного стоматита и гриппа.

Последовательность нуклеотидов РНК (+) полностью соответствует структуре матричной РНК. При инфицировании на РНК образуется (-) цепь, которая затем будет служить матрицей для синтеза большого количества копий (+) цепи.

Ретровирусы – одни из представителей группы РНК-содержащих (+) вирусов. Их диплоидный геном представлен двумя однонитевыми (+) молекулами.

РНК (+) → обратная транкрипция с участием *обратной транскриптазы* приводит к появлению дуплекса РНК(+)/ДНК(-) → ДНК(-)/ДНК(+) → интеграция вируса в хромосому клетки хозяина (переход в стадию провируса). Ретровирусы – онкогенные вирусы. К группе ретровирусов принадлежит и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Геном ретровируса обычно содержит три гена: gag → нуклеокапсид, pol → обратная транскриптаза, env → оболочка вириона. Концы РНК фланкированы прямыми повторами (LTR), которые несут промотор, осуществляют контроль транскрипции и полиаденилирования.

Особенности вирусного генома:

- Размеры от 2 000 до 280 000 нуклеотидов или пар нуклеотидов;
- Расположение генов: линейное, возможно перекрывание генов, в том числе явление «ген в гене»;
- Интрон-экзонная структура генов (у вирусов эукариот).

Организация генетического материала клеточных форм жизни

Генетическим материалом всех клеточных форм жизни являются молекулы ДНК. В клетках прокариот они располагаются в цитоплазме в виде кольцевых структур. В клетках эукариот ДНК находится в ядре в хромосомах (линейные молекулы) и в некоторых органеллах (кольцевые молекулы). В связи с этим ДНК подразделяют на:

- *хромосомную* (хромосомы эукариот, нуклеоид прокариот);
- *экстрахромосомную* (ДНК клеточных органелл эукариот, плазмиды прокариот).

Хромосомная ДНК прокариот - нуклеоид

1. Кольцевая двухцепочечная суперспирализованная молекула ДНК (длина ≈ 1,2 мм).
2. ДНК связана с несколькими типами ДНК-связывающих белков (H, HU).
3. Размер генома составляет $3 – 5 \times 10^6$ п.н.
4. В составе ДНК около 4 000 генов.
5. Гены расположены линейно и организованы в опероны.
6. Малое число регуляторных последовательностей ДНК.
7. Кодирующие последовательности ДНК составляют 70% генома.
8. Интроны отсутствуют.
9. Молекула ДНК имеет 1 ori-сайт (монорепликон).

Хромосомы эукариот

Хромосомы эукариот образованы хроматином. ***Хроматин*** – это комплекс ДНК и белков структурных (гистоновых и негистоновых) и функциональных. Бóльшая часть белков обеспечивает упаковку ДНК. К ним в первую очередь относятся гистоновые белки, которые характеризуются следующими признаками:

- положительно заряженные благодаря высокому содержанию аргинина и лизина,
- высокая консервативность,
- высокая копийность.

Гистоновые белки H2A, H2B, H3 и H4 участвуют в образовании нуклеосомы, формируя ее сердцевину (кор). Белок H1, связываясь с линкерными ДНК, способствует появлению следующих уровней упаковки хроматина.

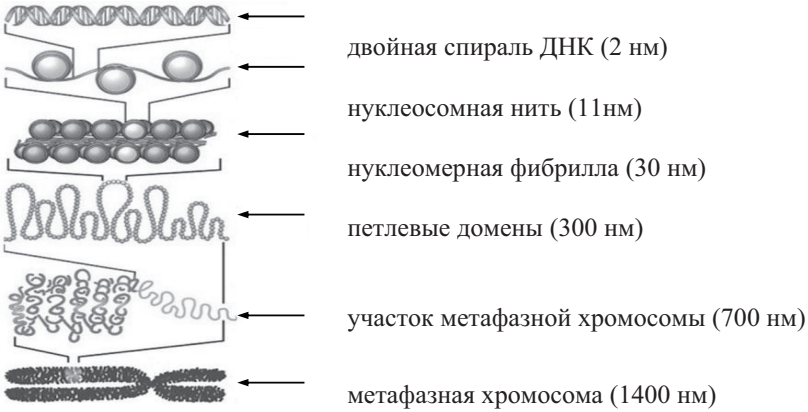
Выделяют два вида хроматина: *эухроматин* (деконденсированный, содержит активно экспрессирующиеся гены) и *гетерохроматин*

(конденсированный, транскрипционно неактивный). Гетерохроматин бывает *конститутивный* и *факультативный* (может при определенных условиях переходить в эухроматин).

Нуклеосома – структурная единица хроматина.

Уровни организации хроматина

1. ***Нуклеосомный.*** Нуклеосома состоит из *нуклеосомного кора* (сердцевины), образованного четырьмя типами гистоновых белков – H2A, H2B, H3, H4 (по 2 молекулы каждого типа), вокруг которого закручена ДНК длиной 146 п.н. Нуклеосомы образуют нуклеосомную нить диаметром 11 нм. Участок ДНК между нуклеосомами называют *линкером* (около 50 п.н.). Белок H1, связываясь с линкерными ДНК, способствует появлению следующих уровней упаковки хроматина.
2. ***Нуклеомерный*** – нуклеосомная нить сворачивается в спираль за счет взаимодействия гистоновых белков H1 друг с другом, формируется нуклеомерная фибрилла (соленоид), диаметром 30 нм.
3. ***Петельный*** – нуклеомерная фибрилла укладывается в петли с помощью негистоновых белков (диаметр 300 нм).
4. ***Метафазная хромосома*** состоит из двух хроматид (диаметр каждой хроматиды 700 нм).



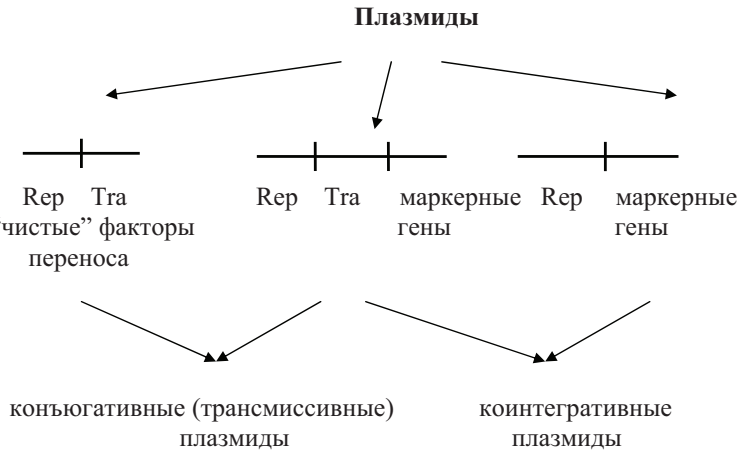
Уровни организации хроматина

Экстрахромосомная ДНК

Плазмиды

Плазмиды — это небольшие кольцевые (иногда линейные) экстрахромосомные молекулы ДНК, способные к автономной репликации. Размеры плазмид варьируют от 2000 до 200 000 п.н.

Плазмиды, способные существовать в двух состояниях – автономном и интегрированном в нуклеоид, называют *эписомами*.



Классификация плазмид

1. ***По количеству копий:***

- низкокопийные (1 – 2 копии плазмид данного типа на клетку);
- высококопийные (несколько десятков копий плазмид данного типа на клетку).

2. ***По способности к переносу:***

- трансмиссивные (конъюгативные) – способные к переносу в другие бактериальные клетки при конъюгации, содержат гены *tra* (переноса);
- нетрансмиссивные (неконъюгативные) – не способные к переносу в другие бактериальные клетки, не содержат гены *tra*;
- коинтегративные – содержат гены *tra* и гены, придающие клетке определенные свойства.

3. ***В зависимости от дополнительных (маркерных) генов:***

- R-плазмиды (несут гены устойчивости к антибиотикам);
- Col-плазмиды (несут гены колициногенности – способности синтезировать колицины, которые могут привести к гибели другую бактериальную клетку);
- Ent-плазмиды (обеспечивают синтез бактериальных токсинов);
- Hly-плазмиды (содержат гены гемолитической активности);

- Криптические плазмиды («чистые факторы переноса») – не содержат дополнительных генов.

4. По совместимости:

- совместимые (в клетке присутствуют одновременно несколько типов плазмид);
- несовместимые (в клетке только один тип плазмид).

Митохондриальная ДНК человека

1. Кольцевая суперспирализованная двухцепочечная молекула ДНК.
2. Длина молекулы ДНК – 16 569 п.н. Характерно большое содержание G-C пар.
3. 37 генов: 2 гена рРНК, 13 генов, кодирующих белки, 22 гена тРНК.
4. Есть перекрывающиеся гены
5. 1 ori-сайт (монорепликонная молекула ДНК)
6. Комплементарные цепи различаются по удельной плотности. Одна цепь – тяжелая (содержит много пуринов), другая – легкая (содержит много пиримидинов).
7. 2 промотора (по одному на каждой цепи)
8. Синтезируются полицистронные РНК
9. Процессинг РНК:
   - Разрезание полицистронной РНК
   - Полиаденилирование 3'-концов мРНК, длина поли-А – 55 н.
   - Редактирование РНК (модификация или замена нуклеотидов)
   - КЭПирования нет.
   - Сплайсинга нет (в митохондриальных генах человека интроны отсутствуют).
10. ДНК не метилируется.
11. Митохондриальная ДНК наследуется по материнскому типу
12. Есть отклонения от универсального генетического кода:
    - Кодон АУА кодирует метионин (вместо изолейцина)
    - Кодон УГА кодирует триптофан (вместо стоп-кодона)
    - Кодоны АГА и АГГ являются стоп-кодонами (в универсальном коде кодируют аргинин).
13. В процессе эволюции часть генов митохондрий мигрировала в ядерный геном (ген митохондриальной РНК-полимеразы).

В молекуле мтДНК обнаружены две гипервариабельные области в 300 и 400 пн. Они характеризуются высокой частотой мутаций и поэтому используются в качестве маркера для популяционных исследований. Тем

более, что мтДНК не рекомбинируют и передаются потомкам только по материнской линии.

Гетероплазмия - наличие в клетках смеси нормальных и мутантных митохондрий.

Мобильные генетические элементы (МГЭ)

МГЭ – фрагменты ДНК, способные перемещаться в пределах одной хромосомы или между хромосомами.

Общее признаки:

- линейные фрагменты ДНК,
- несут гены транспозиции,
- способны к внутри- и межхромосомным перестройкам,
- не способны к автономной репликации,
- интегрируют в ДНК с удвоением сайтов-мишеней,
- являются биологическими мутагенами,
- осуществляют перенос генов,
- могут изменять активность генов и участвовать в перестройке генов,
- являются причиной нестабильности геномов.

МГЭ прокариот:

IS-элементы

- Размеры от 700 до 1500 п.н.
- На концах находятся инвертированные повторы (IR), длиной 22-41 п.н.
- Содержат только гены, необходимые для транспозиции по геному (ген транспозазы).
- IS-элемент реплицируется, затем его копия встраивается в новый сайт.

Сложные транспозоны

- Размеры от 2000 до 10 000 п.н.
- На концах находятся IS-элементы.
- Между IS-элементами находятся дополнительные структурные гены (гены устойчивости к антибиотикам, тяжелым металлам, гены, кодирующие токсины и др.)

Простые транспозоны

- Размеры до 5000 п.н.
- На концах находятся инвертированные повторы (IR)
- Между инвертированными повторами располагаются гены, обеспечивающие транспозицию, и дополнительные структурные гены.

МГЭ эукариот:

ДНК-транспозоны (контролирующие элементы кукурузы, Р-элементы дрозофилы и др.) содержат концевые инвертированные повторы. Перемещаются по принципу «вырезание - встраивание».

Полинтоны - последовательности ДНК длиной 15-20 тыс. п.н., кодирующие более 10 белков, в т.ч. ДНК-полимеразу В, использующую в качестве праймера белок. Содержат концевые инвертированные повторы (несколько сот пар нуклеотидов). Перемещаются по принципу «копирование - встраивание».

Хелитроны – последовательности ДНК. Не содержат концевых инвертированных повторов. Перемещаются по принципу «копирование - встраивание». Репликация осуществляется по механизму «катящегося кольца».

Ретротранспозоны сходны с ретровирусами, но не способны инфицировать клетки. Перемещение основано на обратной транскрипции. Подразделяются на 2 группы:

- *Ретротранспозоны с LTR* (длинными концевыми повторами)
- *Ретротранспозоны без LTR* (L1, Alu последовательности у человека).

Механизмы транспозиции МГЭ

- *Cut – paste:* вырезание МГЭ и встраивание его в другой участок ДНК.
- *Copy – paste:* образование копии МГЭ (репликация) и ее перемещение в другой участок ДНК. Происходит увеличение числа копий МГЭ.

Значение мобильных генетических элементов:

- Являются биологическими мутагенами.
- Изменяют активность близлежащих генов, т.к. могут содержать энхансерные и инсуляторные последовательности.
- Могут вызывать хромосомные перестройки в результате неравного кроссинговера между одинаковыми МГЭ.
- У дрозофил ретротранспозоны участвуют в формировании теломер.

2. ВОПРОСЫ ОБЩЕЙ ГЕНЕТИКИ

2.1. ХРОМОСОМЫ. КАРИОТИП. ГЕНЫ. ГЕНОМ. ГЕНОФОНД. ГЕНОТИП. ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ. ФЕНОТИП

Хромосомы

Хромосомы эукариот - это субклеточные линейные структуры, образованные молекулами белков и ДНК, локализованные в ядре и являющиеся носителями генетической информации. Число и структура хромосом видоспецифичны. Каждая хромосома состоит из двух *плеч* (в норме) или одного и *центромеры*. Некоторые хромосомы имеют *спутники*, которые, как правило, располагаются на коротком плече акроцентрической хромосомы (спутничные хромосомы). В спутниках сосредоточены гены рРНК. На концах плеч хромосом находятся *теломеры* (теломерные районы), необходимые для стабильности хромосом и контроля репликации ДНК. Существует 4 морфологических типа хромосом (*метацентрические, субметацентрические, акроцентрические, телоцентрические*).

Выделяют гомологичные и негомологичные хромосомы:

- *гомологичные хромосомы* – это хромосомы, образующие пару, имеющие одинаковые размеры, морфологию, состав и порядок расположения генов;
- *негомологичные хромосомы* характеризуются одинаковыми или разными размерами или морфологией и различным генным составом.

В клетках раздельнополых организмов выделяют также:

- *аутосомы* – хромосомы одинаковые для организмов разного пола;
- *половые хромосомы* (X и Y хромосомы), определяющие пол организма.

Кариотип

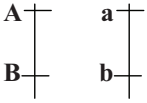
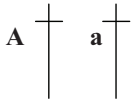
Кариотип - это совокупность хромосом организма (соматической клетки). Существуют различия в кариотипах организмов разного пола одного вида по половым хромосомам, и различия в кариотипах организмов разных видов. Кариотип каждого вида характеризуется:

- специфичностью,
- постоянством,
- плоидностью,
- числом, размерами и морфологией хромосом,
- числом аутосом и половых хромосом, типами половых хромосом.

Гены

Ген – это элементарная единица наследственности, фрагмент молекулы ДНК (следовательно, и фрагмент хромосомы), функциональная единица генетического материала. Гены содержат информацию о последовательности аминокислот в полипептидной цепи и последовательностях нуклеотидов в молекулах всех типов РНК. Гены располагаются в хромосомах линейно. Они подразделяются на аллельные и неаллельные.

Сравнительная характеристика аллельных и неаллельных генов

<table>
<tr><th>Аллельные гены</th><th>Неаллельные гены</th></tr>
<tr><td>1. Отвечают за проявление альтернативных признаков</td><td>1. Отвечают за проявление неальтернативных признаков</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2. Локализуются в гомологичных хромосомах в одних и тех же локусах
 </td><td>2. Локализуются:
а) в одной хромосоме (гены А и В)
 </td></tr>
<tr><td>б) в гомологичных хромосомах, но в разных локусах (гены А и b)
  </td></tr>
<tr><td>в) в негомологичных хромосомах (гены А и С)
 </td></tr>
<tr><td>2. Не могут быть сцеплены
  </td><td>3. Могут быть сцеплены
 </td></tr>
</table>

Аллельные гены	Неаллельные гены
	Могут быть не сцеплены или
4. Обозначаются одной буквой латинского алфавита	4. Обозначаются разными буквами латинского алфавита или одинаковыми буквами, но с разными нижними индексами (A_1, A_2, A_3)

Совокупность всех генов организма (соматической клетки) **– генотип.**

Аллели - варианты одного и того же гена, различающиеся нуклеотидными последовательностями.

Локус - место положения гена на хромосоме.

Аллельные гены – отвечают за проявление альтернативных признаков, локализуются в гомологичных хромосомах в одних и тех же локусах, не могут быть сцеплены.

Неаллельные гены – отвечают за проявление неальтернативных признаков, локализуются в одной хромосоме, в гомологичных хромосомах, но в разных локусах или в негомологичных хромосомах, могут быть сцеплены или несцеплены.

Множественные аллели (множественный аллелизм) - наличие более двух аллелей одного гена в генофонде вида или популяции. Примером могут служить аллели, определяющие группы крови человека в системе АВО (I^A, I^B, i).

Доминантный ген - подавляет проявление рецессивного гена. Действие доминантного гена проявляется как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии.

Рецессивный ген – действие рецессивного гена проявляется только в гомозиготном состоянии (за исключением случаев неполной пенетрантности).

Сцепленные гены – гены расположенные (локализованные) в одной хромосоме.

Несцепленные гены - расположенные (локализованные) в разных хромосомах (негомологичных).

Плейотропный ген (ген множественного действия) - отвечает за проявление нескольких признаков.

Летальный ген - приводит к смерти в эмбриональный период.

Полулетальный ген - приводит к смерти в постнатальный период.

Пенетрантность – частота проявления доминантного признака у гетерозигот.

Экспрессивность – степень проявления признака.

Гомозигота (гомозиготный организм) – организм, имеющий одинаковые аллели одного или нескольких генов (АА, аа, ААВВ, ААbb).

Гетерозигота (гетерозиготный организм) – организм, имеющий разные аллели одного или нескольких генов (Аа, ААВb, АаВb).

Гемизигота (гемизиготный организм) – гетерогаметный организм, имеющий гаплоидный набор генов в гетерологичных хромосомах (мужской организм в половых хромосомах).

Генофонд - совокупность всех генов и аллелей этих генов, встречающихся у организмов данной популяции (генофонд популяции) или вида (генофонд вида).

Геном - совокупность генов, определяющих видовые признаки (гаплоидный набор генов).

Фенотип - совокупность всех признаков организма. Фенотип организма определяется его генотипом, формой взаимодействия генов и зависит от окружающей среды.

Формы взаимодействия генов

Формы взаимодействия аллельных генов:

- *Полное доминирование* – форма взаимодействия аллельных генов, при которой доминантный ген полностью подавляет проявление рецессивного гена в гетерозиготном состоянии. Фенотипы гомозиготного доминантного организма и гетерозиготного совпадают;
- *Неполное доминирование (промежуточное действие гена)* – форма взаимодействия аллельных генов, при которой доминантный ген частично подавляет проявление рецессивного гена в гетерозиготном состоянии. Фенотипы гомозиготного доминантного организма и гетерозиготного не совпадают;
- *Кодоминирование* – форма взаимодействия аллельных доминантных, но разных генов, при которой у гетерозиготного организма появляется новый признак.

Формы взаимодействия неаллельных генов:

- *Комплементарное действие генов* – форма взаимодействия доминантных неаллельных генов, при которой новый признак появляется в случае присутствия в генотипе организма хотя бы двух доминантных неаллельных генов;
- *Эпистаз* – форма взаимодействия неаллельных генов, при которой один из неаллельных генов (супрессор) подавляет действие другого неаллельного гена, эпистаз бывает доминантный (доминантный ген является супрессором) и рецессивный (рецессивный ген является супрессором);
- *Полимерия* – форма взаимодействия неаллельных генов, при которой степень проявления признака – *экспрессивность* – зависит от числа доминантных аллелей взаимодействующих генов в генотипе.

2.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК

Клеточное деление впервые было описано в 1824 г. Французскими учеными Ж.-Л. Прево и Ж.-Б. Дюма, обнаружившими дробление яиц у животных. Во второй половине XIX века последовали работы Э. Страсбургера (1875 г.) и его учеников, описавших отдельные фазы деления клетки, В. Флеминга, открывшего различные типы деления ядра и других исследователей, в том числе и российского ученого И.Д. Чистякова (1874 г.). Термин «митоз» был предложен В. Флемингом в 1878 г.

Промежуток времени между появлением клетки в результате митоза и завершением митоза в ее дочерней клетке обозначают как *«митотический цикл»*.

Период между двумя митотическими делениями ранее назывался интерфазой и ошибочно рассматривался как пассивное состояние клетки. В 1953 г. А. Говард и С. Пелк опровергли это мнение и предложили разбить митотический цикл на 4 периода:

- Собственно деление клетки (митоз)
- Пресинтетический период G1 (от англ. Gap – интервал)
- Синтетический период S
- Премитотический период G2

В **пресинтетическом (постмитотическом) периоде** завершается формирование ядрышка, осуществляется активный синтез РНК и белков, масса клетки и количество органоидов увеличивается. В этом периоде каждая хромосома соматической клетки состоит из одной хроматиды, т.е. содержит одну молекулу ДНК. Набор хромосом и хроматид в клетке составляет 2n2c.

В **синтетическом периоде** происходит синтез ДНК (репликация) и гистоновых белков, в результате чего каждая хромосома удваивается и состоит из двух сестринских хроматид, соединенных в области центромеры (набор хромосом и хроматид 2n4c).

Премитотический (постсинтетический) период характеризуется синтезом белков, необходимых для формирования нитей веретена деления, и накоплением АТФ. Хромосомы остаются двухроматидными (набор хромосом и хроматид 2n4c).

Митотическое деление клеток

Митоз (от греч. *Mitos* — нить) разделяют на четыре последовательные фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу.

В ***профазе*** хромосомы спирализуются и становятся видимыми в световой микроскоп. Ядрышко и ядерная мембрана разрушаются. Центриоли расходятся к полюсам клетки, и формируются нити веретена деления. Веретено деления представляет собой двухполюсную структуру, состоящую из микротрубочек и связанных с ними белков. Набор хромосом и хроматид в клетке составляет 2n4c.

В ***метафазе*** двухроматидные хромосомы выстраиваются в экваториальной плоскости клетки, нити веретена деления прикрепляются к центромерам. В результате образуется метафазная пластинка, в которой хромосомы удерживаются натяжением микротрубочек, отходящих от них к противоположным полюсам веретена деления (набор хромосом и хроматид 2n4c).

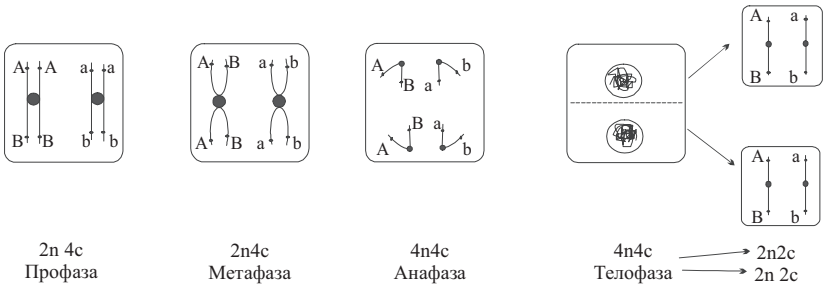
В ***анафазе*** центромеры разделяются, и, как следствие, каждая сестринская хроматида становится самостоятельной хромосомой и перемещается к соответствующему полюсу клетки со скоростью около 1 мкм/мин. В конце анафазы, которая обычно длится всего лишь несколько минут, на полюсах клетки собираются два равноценных полных набора хромосом, в результате чего набор хромосом и хроматид в клетке становится 4n4c.

Телофаза характеризуется формированием ядерной мембраны вокруг каждого набора хромосом. Конденсированный хроматин начинает деспирализоваться, исчезнувшие в профазе ядрышки вновь появляются. Веретено деления разрушается.

Клеточное деление заканчивается ***цитокинезом*** и появлением двух дочерних клеток, каждая из которых идентична материнской клетке и содержит набор хромосом и хроматид 2n2c.

Митоз обеспечивает поддержание постоянства генетического материала в ряду поколений клеток и лежит в основе процессов роста и развития организмов, а также регенерации и бесполого размножения.

Схема митоза



Регуляция митотического цикла

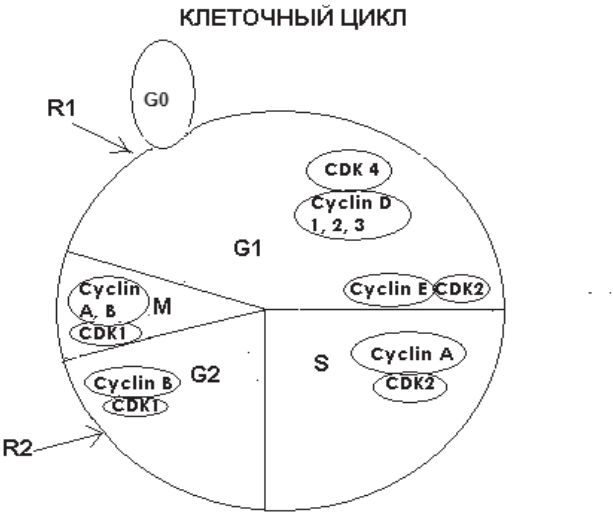
Со временем было установлено, что суммарная длительность периодов S, G2 и митоза остается сравнительно постоянной, а вариабельность клеточного цикла зависит, главным образом, от продолжительности периода G1, величина которого может колебаться в разных тканях. В 1963 г. Впервые независимо друг от друга Г. Квастлер и Л. Лайта высказали предположение, что по окончании митоза клетка не обязательно сразу же вступает в пресинтетический период, а может выйти в состояние *«вне цикла» (период пролиферативного покоя)*, из которого при необходимости она вновь может вступить в клеточный цикл под влиянием ростового сигнала. Они обозначили это состояние как период G0. Клетки, находящиеся в состоянии пролиферативного покоя могут (в зависимости от причин выхода в G0) дифференцироваться и выполнять свои специфические функции, осуществлять репарацию поврежденной ДНК, переживать неблагоприятные условия и т.д. Такие явления, как инцистирование простейших, покой семян у растений, паузы при метаморфозе насекомых, зимняя спячка у млекопитающих и многие другие процессы связаны с состоянием репродуктивного покоя. Клетки одних тканей при соответствующей

стимуляции способны вновь возвращаться из периода G0 в митотический цикл, клетки других тканей утрачивают эту способность по мере дифференцировки.

В 1983 году Tim Hunt, изучая контроль белкового синтеза в яйцах морского ежа, обнаружил, что вскоре после оплодотворения в клетках появляется новый белок, обнаруживающийся при каждом последующем клеточном делении. Этот белок был назван *циклином*. В ходе дальнейших исследований были обнаружены и другие циклины, которые в комплексе с ферментами, называемыми *циклинзависимыми киназами* (*cdk*, от англ. Cyclin dependent kinase) обеспечивают переход клетки из одного периода митотического цикла в другой. В активной форме комплексы циклин–cdk, в которых циклины выступают в качестве активаторных субъединиц, фосфорилируют регуляторные белки, контролирующие протекание соответствующей фазы:

- Комплексы циклинов D1-D3 с cdk4 или cdk6 (в зависимости от типа клеток) отвечают за начальные этапы фазы G1;
- Комплекс циклин E-cdk2 обеспечивает переход из G1 в S период;
- Циклин A – cdk2 контролирует репликацию ДНК;
- Циклин B – cdk1 отвечает за переход из G2 в митоз.

В 2001 году Tim Hunt, а также Paul Nurse и Lee Hartwell, изучавшие регуляцию клеточного цикла у дрожжей, получили за свои исследования Нобелевскую премию.



В клетках существуют системы контроля клеточного цикла, предотвращающие дальнейшее размножение клеток, в которых уже произошли или могут произойти нарушения структуры или числа хромосом. При прохождении цикла есть так называемые «сверочные точки» (checkpoints), прохождение которых возможно лишь в случае нормального завершения предыдущих этапов и отсутствия нарушений. Выделяют несколько таких точек: в G1, G2 и «точку проверки сборки веретена деления в митозе».

Сверочная точка в G1 (R1). Остановка в G1 наблюдается после ДНК-повреждающих воздействий, нерасхождении хромосом в предыдущем делении, разрушении микротрубочек, нехватке ресурсов и др. Остановка может быть необратимой (например, при γ-облучении) или обратимой, прекращающейся с окончанием действия фактора, ее вызвавшего (например, при восстановлении нормального количества нуклеотидов или реставрации системы микротрубочек).

Сверочная точка в G2 (R2). Выявляются повреждения, пропущенные при прохождении предыдущих сверочных точек, либо полученные на последующих стадиях клеточного цикла. Кроме того, определяется полнота репликации ДНК, и клетки, в которых ДНК недореплицирована, не входят в митоз.

Сверочная точка сборки веретена деления. Во избежание неправильного распределения хромосом, клетки задерживаются в метафазе до тех пор, пока все центромеры не будут прикреплены к микротрубочкам.

Вещества, стимулирующие вступление клеток в митотический цикл получили название *факторов роста (митогенов)*. Каждый из них взаимодействует со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности клетки. Рецепторы факторов роста представляют собой преимущественно интегральные мембранные гликопротеиды. Их домены, способные связывать лиганды, расположены на внешней стороне мембраны, а эффекторные домены находятся на ее внутренней поверхности. В результате связывания факторов роста с рецепторами их цитоплазматические домены приобретают способность фосфорилировать определенные белки. Передача сигнала от клеточной поверхности к ядру проходит через каскад последовательного фосфорилирования протеинкиназ, включающий в себя 3 или 4 ступени. На последней ступени находятся MAP-киназы (mitogen-activated protein kinases), субстратами которых обычно являются факторы транскрипции. В результате повышается экспрессия гена циклина D. Весь процесс от начала действия митогенного сигнала до начала экспрессии генов пролиферативного ответа занимает 8-10 мин.

К наиболее изученным факторам роста относятся:

- PDGF (тромбоцитарный фактор роста), стимулирующий деление соединительнотканных клеток;
- EGF (эпидермальный фактор роста), стимулирующий деление эпидермальных и многих других клеток;
- FGF (фактор роста фибробластов), вызывающий деление клеток многих типов, включая фибробласты и эндотелиальные клетки;
- IL-(1, 2, 3 …) (интерлейкины 1, 2, 3 и др.), стимулирующие пролиферацию лейкоцитов;
- CSF (факторы, стимулирующие рост клеточных колоний), являющиеся факторами роста клеток системы кроветворения.

Нарушения в регуляции клеточного цикла приводят к неопластической трансформации клеток. Для понимания механизмов этого процесса важным событием оказалось открытие онкогенов, протоонкогенов и опухолевых супрессоров.

Онкогены – это клеточные или вирусные гены, экспрессия которых может привести к развитию новообразования.

Протоонкогены – это нормальные клеточные гены, усиление или модификация функции которых превращает их в онкогены.

Опухолевые супрессоры – это клеточные гены, инактивация которых резко увеличивает вероятность возникновения новообразований.

Оказалось, что большинство известных протоонкогенов и опухолевых супрессоров являются компонентами нескольких общих сигнальных путей, контролирующих клеточный цикл, апоптоз, целостность генома, дифференцировку клеток.

В заключение можно сказать, что изучение процессов, протекающих в ходе митотического цикла, а также их регуляции позволит решить одну из наиболее актуальных проблем современной медицины – выявление причин и способов лечения опухолевых заболеваний человека.

Мейотическое деление клеток

Мейоз (от греч. *Meiosis* – уменьшение) – это два последовательных деления ядра, которым предшествует однократное удвоение ДНК. Деления обозначаются Мейоз I и Мейоз II. Каждое из этих делений подразделяется на четыре стадии: профазу, метафазу, анафазу и телофазу.

Отдельные фазы мейоза у животных описал В. Флеминг (1882 г.), у растений – Э. Страсбургер (1888 г.), а затем российский ученый В.И. Беляев. Последовательные стадии мейоза в яичниках кролика были впервые подробно исследованы Уиниуортером (1900 г.).

Мейоз I (редукционное деление).

Профаза I – сложная фаза, подразделяемая на пять стадий: лептотену, зиготену, пахитену, диплотену и диакинез. Набор хромосом и хроматид в клетке в течение профазы I составляет 2n4c.

Лептотена (стадия тонких нитей). Начинаются спирализация и уплотнение хромосом, приобретающих нитевидную форму. Каждая из хромосом состоит из двух сестринских хроматид.

Зиготена (стадия объединения нитей). Происходит *конъюгация* (попарное соединение) гомологичных хромосом. Такое соединение гомологов называется синапсисом. В результате становится возможным обмен участками между гомологичными хромосомами, т.е. *кроссинговер*. Пара конъюгирующих гомологичных хромосом называется бивалентом. Но поскольку бивалент состоит из четырех хроматид, его еще называют тетрадой. В каждом биваленте формируется специализированная структура, называемая синаптонемальным комплексом. Он представляет собой белковое образование, удерживающее конъюгирующие хромосомы. Количество бивалентов соответствует гаплоидному набору хромосом (1n).

Пахитена (стадия толстых нитей). Биваленты укорачиваются и утолщаются. Синапсис очень тесный, и гомологи в биваленте неразличимы. Происходит кроссинговер.

Диплотена (стадия двойных нитей). Конъюгирующие хромосомы почти расходятся, но остаются один или несколько крестообразных участков соединения, называемых хиазмами. Наличие хиазм свидетельствует о том, что между хроматидами происходит кроссинговер. Синаптонемальный комплекс распадается.

Диакинез. Хиазмы перемещаются к концам хромосом. Отдельные хроматиды ясно различимы. К концу диакинеза контакт между хроматидами сохраняется лишь на одном или обоих концах. Ядерная мембрана и ядрышки разрушаются. Формируется веретено деления.

Метафаза I. Биваленты прикрепляются центромерами к нитям веретена деления и выстраиваются в экваториальной плоскости, при этом центромеры ориентируются относительно полюсов случайно. Набор хромосом и хроматид в клетке составляет 2n4c.

Анафаза I. Гомологичные хромосомы расходятся к полюсам веретена. Негомологичные хромосомы расходятся независимо друг от друга, и случайно комбинируются у полюсов. Центромеры не делятся, поэтому сестринские хроматиды удерживаются вместе (набор хромосом и хроматид 2n4c).

Телофаза I. Вокруг каждого набора гомологичных хромосом образуется ядерная мембрана, т.е. заканчивается кариокинез. Затем клетка делится на две дочерние (***цитокинез***). Набор хромосом и хроматид в каждой из дочерних клеток – 1n2c.

Мейоз I называется редукционным делением, поскольку число хромосом в клетках, образовавшихся в результате этого деления, вдвое меньше их числа в родительской клетке.

Интерфаза (интеркинез) между мейозом I и мейозом II проходит быстро. Синтеза новой ДНК (репликации) не происходит.

Мейоз II (эквационное деление) подобен обычному митозу.

Профаза II. Разрушается ядерная мембрана, хромосомы спирализуются, образуется веретено деления (набор хромосом и хроматид 1n2c).

Метафаза II. Хромосомы прикрепляются центромерами к нитям веретена деления и располагаются в метафазной пластинке (экваториальной плоскости) (набор хромосом и хроматид 1n2c).

Анафаза II. Центромеры делятся, и сестринские хроматиды становятся самостоятельными хромосомами, расходящимися к противоположным полюсам деления (набор хромосом и хроматид 2n2c).

Телофаза II.Вокруг каждого из двух гаплоидных наборов хромосом образуется ядерная мембрана. После кариокинеза следует цитокинез. Мейоз II заканчивается образованием четырех клеток, каждая из которых содержит по гаплоидному набору хромосом (1n1c).

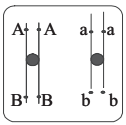
Генетическое значение мейоза:

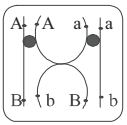
1. Обеспечивает постоянство числа хромосом у организмов, размножающихся половым путем.
2. Приводит к комбинативной изменчивости, т.к. в результате кроссинговера появляются различные сочетания сцепленных генов, а в результате независимого расхождения негомологичных хромосом – различные сочетания несцепленных генов.

Мейоз лежит в основе спорогенеза у растений и гаметогенеза у животных

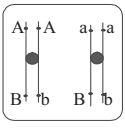
Схема мейоза

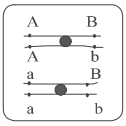
Первое деление мейоза



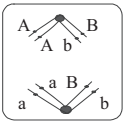


Профаза I
2n4c

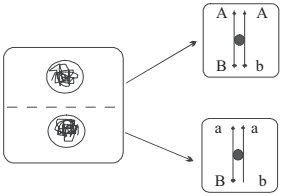




Метафаза I
2n4c



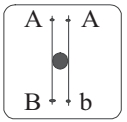
Анафаза I
2n4c

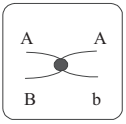


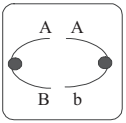
Телофаза I
2n4c

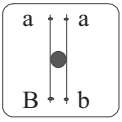
n2c
n2c

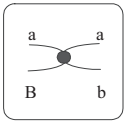
Второе деление мейоза

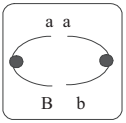








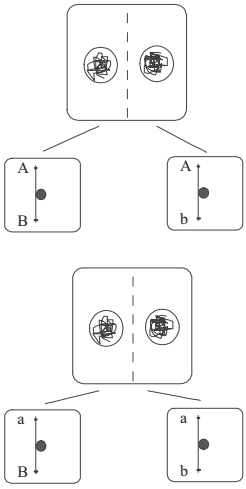




Профаза II
n2c

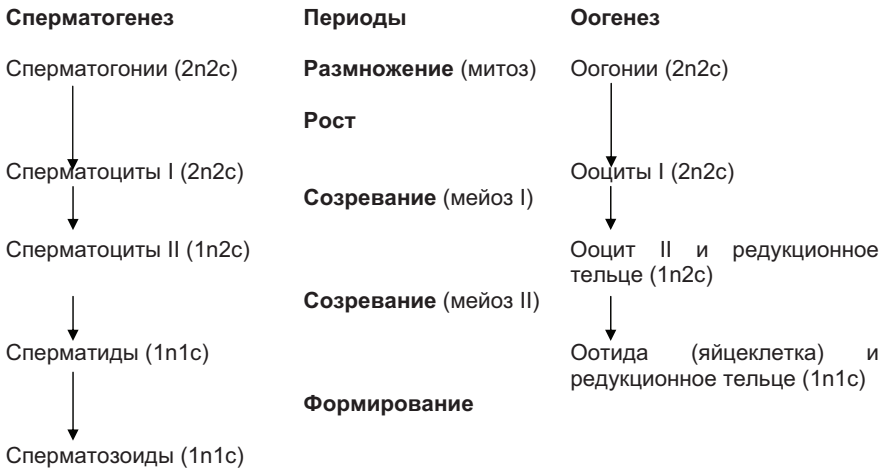
Метафаза II
n2c

Анафаза II
2n2c



Телофаза II
nc
2n2c — nc

Схема гаметогенеза



В 1902-1903 гг У. Сэттон и Т. Бовери, анализируя и сравнивая поведение хромосом в мейозе и поведение признаков при передаче их от родителей к потомкам, предположили, что гены расположены в хромосомах. Их гипотеза основывалась на следующих фактах:

1. В каждой соматической клетке содержатся по две гомологичные хромосомы, а также по два аллеля каждого гена.
2. Гомологичные хромосомы расходятся к противоположным полюсам деления, в результате чего гаметы несут по одной хромосоме из каждой пары. Так же каждая гамета содержит только один из двух аллельных генов (правило чистоты гамет).
3. В результате оплодотворения образуется зигота с диплоидным набором хромосом (один набор хромосом получен от материнского, а второй – от отцовского организма). Каждый организм имеет по два аллельных гена, один из которых получен от матери, второй – от отца.
4. Негомологичные хромосомы расходятся к полюсам независимо друг от друга, и в гаметах возможны их любые комбинации. В то же время известно, что неаллельные несцепленные гены наследуются независимо друг от друга и случайно комбинируются.

Доказательства хромосомной локализации генов были получены Т. Морганом (1910 г.) и К. Бриджесом (1916 г.) при изучении у дрозофилы наследования признаков, сцепленных с полом.

Формы размножения организмов и их биологическое значение.

Размножение, т.е. способность производить себе подобных – одно из основных свойств живых организмов. Существуют два основных типа размножения – бесполое и половое.

Бесполое размножение происходит без образования гамет, и в нем участвует только один организм. При бесполом размножении обычно образуются идентичные потомки, а единственным источником наследственной изменчивости служит мутационный процесс.

Существуют несколько типов бесполого размножения:

- *Бинарное деление*, при котором образуются две идентичные дочерние клетки (бактерии, многие простейшие и водоросли). У эукариот в основе этого типа размножения лежит митоз.
- *Множественное деление (шизогония)*, при котором вслед за многократным делением клеточного ядра следуют обособление цитоплазмы вокруг каждого из образовавшихся ядер и деление материнской клетки на множество дочерних клеток. Характерно для споровиков.
- *Почкование,* при котором новая особь образуется в виде бугорка (почки) на теле родительской особи, а затем отделяется от нее, превращаясь в самостоятельный организм. Наблюдается у кишечнополостных, дрожжей и др.
- *Фрагментация* – разделение особи на две или несколько частей, каждая из которых растет и образует новую особь. Встречается у нитчатых водорослей, грибов и др.
- *Вегетативное размножение*, при котором от растения отделяется относительно большая, обычно дифференцированная часть (часть вегетативного органа) и развивается в самостоятельное растение. Нередко растения образуют специальные структуры, предназначенные для этой цели: луковицы, корневища, клубни и т.д.
- *Образование спор* характерно для грибов и растений. Спора – одна из стадий жизненного цикла, служащая для размножения и представляющая собой клетку, покрытую оболочкой, защищающей от неблагоприятных условий среды.

- Подвижные споры, снабженные жгутиками, называются зооспорами (например, у водорослей).

При ***половом размножении*** потомство получается в результате слияния генетического материала гаплоидных ядер. Существуют две формы полового процесса:

- *конъюгация*, при которой специальные половые клетки не образуются, но осуществляется обмен генетической информацией между особями (наблюдается у инфузорий).
- *копуляция*, при которой ядра содержатся в специализированных половых клетках – гаметах. При оплодотворении эти гаметы сливаются, образуя диплоидную зиготу. Если гаметы не отличаются друг от друга, имеет место изогамия (например, у хламидомонады), в случае, если гаметы дифференцированы на крупные и мелкие клетки – анизогамия (вольвокс), когда гаметы резко отличны – оогамия (многоклеточные животные).

Объединение двух наборов хромосом в результате полового размножения является одной из генетических основ внутривидовой изменчивости.

Виды, у которых существуют мужские и женские особи - раздельнополые. Явление, при котором самцы и самки отличаются друг от друга, получило название полового диморфизма. Различия могут касаться строения тела, окраски, инстинктов и т.д. Виды, у которых одна и та же особь способна производить и мужские, и женские гаметы – гермафродитные. Гермафродитизм часто представляет собой приспособление к малоподвижному или паразитическому образу жизни, что, в частности, характерно для ленточных червей. Однако у большинства гермафродитных видов имеются различные приспособления, препятствующие самооплодотворению и способствующие перекрестному оплодотворению (например, разные сроки образования яйцеклеток и спермиев).

Партеногенез – одна из модификаций полового размножения, при которой женская гамета развивается в новую особь без оплодотворения мужской гаметой. Был обнаружен в середине XVIII в. Швейцарским натуралистом Ш. Бонне. Существуют два вида партеногенеза – гаплоидный и диплоидный, в зависимости от количества наборов хромосом в женской гамете. Например, гаплоидный партеногенез наблюдается у медоносной пчелы, у которой из неоплодотворенных яйцеклеток развиваются гаплоидные самцы. Диплоидный партеногенез характерен для тлей. Но он носит цикличный характер (летние самки размножаются партеногенетически, а осенью партеногенез сменяется размножением с оплодотворением).

У большинства видов, размножающихся бесполым путем, обычно встречается чередование поколений, при котором вслед за одним или несколькими поколениями, возникшими бесполым путем, наступает половое размножение. Бесполое размножение обеспечивает быстрое увеличение количества особей, а половое размножение выступает источником изменчивости, способствующей приспособлению организмов к среде обитания.

2.3. ЗАКОНЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ГЕНОВ

В настоящее время выделяют три закона наследственности и четыре закономерности наследования генов:

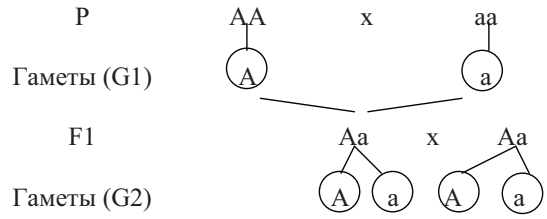
Законы наследственности:
- Закон расщепления (Г. Мендель);
- Закон независимого наследования (Г. Мендель);
- Закон сцепленного наследования (Т. Морган).

Закономерности наследования генов:

-наследование аллельных генов аутосом;
-наследование генов половых хромосом;
-наследование неаллельных генов, локализованных в негомологичных хромосомах (наследование неаллельных генов несцепленных);
-наследование неаллельных генов, локализованных в гомологичных хромосомах (наследование неаллельных генов сцепленных).

Закон расщепления

Закон расщепления был открыт Г. Менделем на моногибридном скрещивании, он отражает характер (закономерность) наследования аллельных генов аутосом.



Расщепление по генотипам — 1AA : 2Aa : 1aa

Расщепление по фенотипам — 3A : 1a

Единообразие первого поколения наблюдается потому, что гомозиготные родители образуют по одному типу гамет. При слиянии гамет (во время оплодотворения) формируются только гетерозиготные организмы (Аа). Расщеплений по генотипам и фенотипам нет.

Расщепление по генотипам во втором поколении происходит потому, что гетерозиготные (Аа) потомки первого поколения (F1) образуют по два типа гамет, которые при оплодотворении соединяются случайно.

Расщепление по генотипам определяется генотипами родителей. Расщепление по фенотипам определяется генотипами родителей и формами взаимодействия генов.

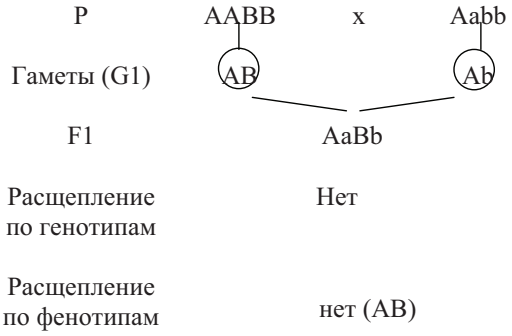
I закон Менделя (закон расщепления): при формировании гамет в каждую гамету попадает по одному гену из пары аллельных генов, вследствие чего при моногибридном скрещивании во втором поколении наблюдается расщепление по генотипам (1:2:1) и по фенотипам (3:1 или 1:2:1).

Цитологическими основами данного закона является:

- Расхождение гомологичных хромосом к разным полюсам клетки при первом делении мейоза (анафазе I);
- Случайное соединение гамет родительских организмов при оплодотворении.

Закон независимого наследования (свободного комбинирования)

Закон независимого наследования открыт Г.Менделем на дигибридном скрещивании, и отражает характер (закономерность) наследования неаллельных генов, расположенных в негомологичных хромосомах, т.е. неаллельных генов несцепленных.



F1 AaBb × AaBb

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

Расщепление по генотипам 1:2:2:1:4:1:2:2:1
Расщепление по фенотипам 9AB : 3Ab : 3aB : 1ab

Родительские организмы (P) формируют по одному типу гамет, т.к. они гомозиготны. Все потомки первого поколения (F1) имеют одинаковый генотип - дигетерозиготный (AaBb) и, следовательно, одинаковый фенотип (AB). Потомки первого поколения (AaBb) формируют по 4 типа гамет в равном соотношении, т.е. по 25% или ¼. Случайное соединение гамет при оплодотворении приводит к образованию организмов (F2) со свободно комбинированными генами и, соответственно, признаками (фенотипы: AB, Ab, aB и ab).

Расщепление по фенотипу, как и в предыдущем случае, определяется генотипами потомков второго поколения (F2) и формами взаимодействия генов (аллельных и неаллельных).

II закон Менделя (закон независимого наследования и свободного комбинирования): неаллельные несцепленные гены, а также определяемые ими признаки наследуются независимо друг от друга и случайно комбинируются у потомства.

Цитологическими основами данного закона является:
- Независимое расхождение и комбинирование негомологичных хромосом у полюсов клетки при первом делении мейоза (анафаза I)
- Случайное соединение гамет родительских организмов при оплодотворении

Закон сцепленного наследования

Закон отражает характер (закономерность) наследования неаллельных генов, локализованных в гомологичных хромосомах (сцепленных). Открыт Т. Морганом на дигибридном скрещивании. Сцепленные гены не могут наследоваться свободно (независимо друг от друга). Вероятность их совместного или раздельного наследования зависит от характера сцепления (полного или неполного).

Формирование гамет у организмов со сцепленными генами

Характер сцепления	**Генотип организма**	**Локализация генов**	**Типы гамет**
Неполное сцепление	AaBb = AB / ab	A a / B b	AB, ab — некроссоверные гаметы, в сумме их больше 50% Ab, aB — кроссоверные гаметы, в сумме их меньше 50%
Полное сцепление	AaBb = AB / ab	A a / B b	AB, ab — некроссоверные гаметы, по 50% каждого типа

При неполном сцеплении между генами может происходить кроссинговер (нарушение сцепления) и дигетерозиготный организм (AaBb) продуцирует 4 типа гамет (кроссоверные и некроссоверные). Гены могут наследоваться как вместе, так и порознь. Общее количество кроссоверных гамет и кроссоверных организмов в потомстве пропорционально расстоянию между сцепленными генами.

При полном сцеплении кроссинговер не происходит, дигетерозиготный организм (AaBb) формирует 2 типа гамет (некроссоверные), гены наследуются только совместно, как один ген.

Цитологическими основами данного закона является:

А. При полном сцеплении генов:

- Расхождение гомологичных хромосом к разным полюсам клетки при первом делении мейоза (анафазе I)

- Случайное соединение гамет родительских организмов при оплодотворении

Б. При неполном сцеплении генов:

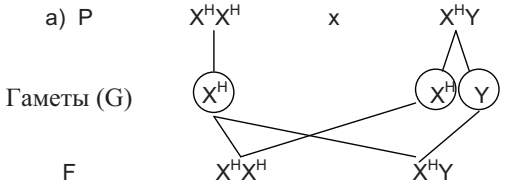
- Кроссинговер
- Расхождение гомологичных хромосом к разным полюсам клетки при первом делении мейоза (анафаза I)
- Расхождение хроматид к разным полюсам клетки при втором делении мейоза (анафаза II)
- Случайное слияние гамет родительских организмов при оплодотворении.

Закономерность наследования генов, локализованных в половых хромосомах (наследование, сцепленное с полом)

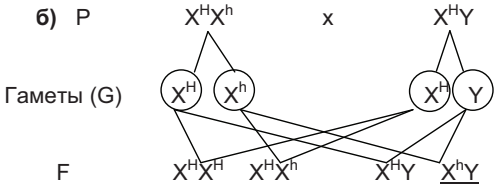
Наследование генов, локализованных в половых хромосомах, можно рассмотреть на примере наследования генов гемофилии у человека, которые расположены в Х хромосоме. Заболевание вызывается рецессивным аллелем (X^h). Женщина может иметь один из трех вариантов генотипов: X^HX^H , X^HX^h или X^hX^h. У мужчины - один из двух вариантов генотипов X^HY или X^hY. Гомозиготные доминантные и гетерозиготные женщины имеют нормальный фенотип (здоровые), гомозиготные рецессивные - больные. Мужчины гемизиготны по гену гемофилии (гемизиготные доминантные X^HY - здоровые или гемизиготные рецессивные X^hY - больные).

Схема наследования генов гемофилии у человека

Первый вариант: родители здоровы



Все дети здоровы. Вероятность рождения больного ребенка – 0

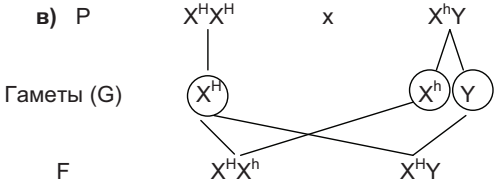


Вероятность рождения больной девочки – 0

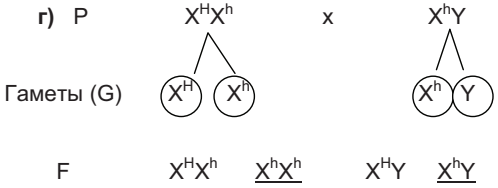
Вероятность рождения больного мальчика – 25% или ¼

Вероятность рождения больного ребенка – 25% или ¼

Второй вариант: мать здорова, отец болен



Все дети здоровы. Вероятность рождения больного ребенка – 0



Вероятность рождения больной девочки – 25% или 1/4

Вероятность рождения больного мальчика – 25% или 1/4

Вероятность рождения больного ребенка – 50% или 1/2

Гены половых хромосом не могут наследоваться так же, как гены аутосом, поскольку потомки разного пола получают от родителей разные (X и Y) или одинаковые (X и X) половые хромосомы, следовательно, гены половых хромосом и признаки, контролируемые этими генами, среди потомков разного пола распределяются неравномерно.

Цитологические основы наследования, сцепленного с полом – расхождение половых хромосом в разные клетки при первом делении мейоза и случайное слияние гамет при оплодотворении.

3. ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА. МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Генетика человека изучает наследственность и изменчивость человека и поэтому является теоретической основой современной медицины.

3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

ДНК клетки человека (соматическая клетка содержит $6{,}4\times10^9$ п.н.) представлена:

- хромосомной ДНК (95%), сосредоточенной в хромосомах;
- митохондриальной ДНК (5% ДНК клетки), находящейся в митохондриях;
- кольцевыми молекулами ДНК, локализованными в нуклеоплазме или цитоплазме, содержащими амплифицированные онкогены, гены резистентности к действию лекарственных препаратов, токсинов и других агентов.

В геноме человека присутствуют также транспозируемые генетические элементы.

В плазме крови человека обнаруживаются свободно циркулирующие молекулы нуклеиновых кислот (нуклеиновые кислоты крови). Предполагается, что появление внеклеточной ДНК в плазме крови и других жидкостях организма связано с апоптозом, разрушением опухолевых клеток и активным выходом нуклеиновых кислот из опухолевых клеток. Концентрация внеклеточной ДНК в плазме крови у здорового человека составляет примерно 10-30 нг/мл, и значительно увеличивается в случае онкологических заболеваний (повышается в десятки раз).

Хромосомная ДНК образована уникальными и повторяющимися последовательностями нуклеотидных пар. Хромосомную ДНК можно разделить на фракции: ДНК, кодирующая аминокислотные последовательности в белках (менее 2%); ДНК, несущая информацию о тРНК, рРНК, праймерах, мяРНК, мцРНК; регуляторные элементы; избыточная ДНК.

Избыточная ДНК включает:

- вставочные последовательности и участки между генами,
- интроны,
- многокопийные гены,
- неработающие гены,
- псевдогены,
- процессированные псевдогены,
- повторы,
- сателлитную ДНК.

Для человека характерен широкий генетический и белковый полиморфизм. Генетический однонуклеотидный полиморфизм, затрагивающий кодирующие и некодирующие области, приводит к качественным (изменение нуклеотидного состава) или количественным (изменение числа повторов в локусе) индивидуальным отличиям в структуре ДНК разных людей. Примером может служить 20-хромосома, в которой встречается более 30 000 вариантов расположения нуклеотидов.

Хромосомная ДНК в комплексе с белками формирует хромосомы. Кариотип человека - 46 хромосом (23 пары). В соответствии с Международной системой для цитогенетической номенклатуры человека (1995 г.) хромосомы по морфологическим особенностям (метацентрические, субметацентрические, акроцентрические), размерам и результатам дифференциального окрашивания подразделяют на 7 групп и обозначают буквами латинского алфавита. Нормальный кариотип человека может быть выражен формулой – 46,XX, или 46,XY, в зависимости от пола.

Половые хромосомы – X и Y. Y-хромосома содержит 78 генов: гены ("домашнего хозяйства"; гены, отвечающие за развитие организма по мужскому типу; необходимые для образования и функционирования сперматозоидов и др.). 7 из выявленных генов вызывают наследственные болезни.

В женском организме, в отличие от мужского, двойной набор X-хромосом и, следовательно, двойная доза генов данных хромосом. Поэтому женский организм обладает возможностью выбора из двух вариантов аллелей (при гетерозиготности) наиболее “выгодных” в биологическом отношении, с чем связывают более длительную генетически запрограммированную среднюю продолжительность жизни.

Начиная с 20-21 дня эмбрионального развития, происходит инактивация одной X-хромосомы (формируется факультативный гетерохроматин). Центр инактивации находится в длинном плече хромосомы. Гены, гомологичные генам "домашнего хозяйства" Y-хромосомы, и гены, расположенные рядом с теломерами, не инактивируются. Метилирование ДНК, не являясь

первопричиной, играет существенную роль в завершении процесса инактивации. Результат инактивации - мозаичное проявление генов Х-хромосом у женщин. Фенотипическая коррекция у гетерозигот возможна, если в части клеток органа не инактивирована Х-хромосома с нормальным геном.

Геном человека насчитывает около 30 000 генов (гаплоидный набор). Размеры большинства из них до 50 000 н.п. В ряде случаев возможен альтернативный сплайсинг, отсюда число белков организма в 1,5-2 раза превышает число генов. Гены располагаются кластерами и образуют мультигенные семейства (семейство глобиновых генов).

Количественное распределение генов человека и распределение по функциям представлены в таблице (по Бочкову Н.П., 2001).

Распределение генов по функциям первичного продукта	**Количественное распределение генов**
– ферменты (31,2%) – модуляторы белковой функции (13,6%) – рецепторы (10%) – транскрипционные факторы (10%) – иммуноглобулины (10%) и т.д.	– синтез РНК и белков – 22% – клеточное деление – 12% – клеточные сигналы –12% – защита клетки – 12% – метаболизм – 17% – клеточные структуры – 8% – неизвестные функции – 17%

У человека имеют место все формы взаимодействия аллельных и неаллельных генов, летальные и полулетальные гены, множественный аллелизм, плейотропия.

Для человека справедливы все закономерности наследования генов и законы наследственности, характерны все формы изменчивости.

Возможно отклонение от менделевского расщепления из-за *геномного импринтинга* – выключения экспрессии генов или хромосом одного из родителей. Механизм импринтинга может быть связан со специфическим метилированием цитозина во время гаметогенеза. В ряде случаев соответствующий рисунок метилирования аллельных генов, унаследованных от матери и отца устанавливается позднее, на ранних стадиях развития эмбриона. Этот рисунок сохраняется в ряду клеточных поколений, но может “стираться” в процессе образования зародышевой ткани и гамет. Метилирование влияет на экспрессию генов (активный ген не метилирован или имеет сниженный уровень метилирования, неработающий –

гиперметилирован). Гены с *полиморфным импринтингом* супрессируются в клетках одних тканей и нормально работают в других.

Предполагается, что число импринтированных генов у человека может достигать 200-500. Импринтированные гены обнаружены в 1, 5, 6, 7, 11, 13, 15, 19 и 20 хромосомах. Показана кластерная организация импринтированных генов.

Геном человека стабилен благодаря генетическим системам контроля (репарационные системы, система контроля клеточного цикла - апоптоз), но возможны перестройки.

Перестройки

Случайные	**Регулярные (программируемые)**
приводят к мутациям	приводят к изменению экспрессии генов генетически запрограммированным образом, они необходимы: – регуляции экспрессии генов – выполнения дифференцированными клетками специфических функций

На протяжении эволюции человека в результате действия мутационного процесса произошли изменения, которые:

привели к появлению положительных признаков и увеличили полиморфизм популяций - сформировался *балансированный полиморфизм* (под балансированным полиморфизмом понимают наличие в популяции двух и более аллелей одного гена, встречающихся с частотой не менее 1%);

вызвали потерю благоприятных признаков или приобретение новых неблагоприятных признаков (утрачен ген фермента, катализирующего синтез витамина С, "приобретены" гены, кодирующие компоненты клеточной мембраны, восприимчивые к дифтерийному токсину и вирусу полиомиелита).

Для нормального развития и работы организма необходим генный баланс числа функционирующих генов, находящихся в разных хромосомах.

Наследственная изменчивость и, прежде всего, мутационная - основная причина как генотипического разнообразия, так и наследственной патологии.

Патологические мутации различны по способности сохраняться в популяциях и передаваться в поколениях. Они могут:

- элиминироваться из генофонда популяции, так как несущие их клетки и организмы оказываются нежизнеспособными, либо мутантные организмы – стерильными;
- сохраняться, приводя к наследственным болезням.

Например, мутации, затрагивающие жизненно важные функции, вызывают болезни, снижение жизнеспособности, смерть. Мутации в генах гистонов, ферментов репликации, репарации, транскрипции летальны; мутации в генах ферментов, участвующих в обменных процессах, приводят к болезням.

Мутации, не вызывающие серьезных морфофизиологических изменений у гетерозиготных носителей, сохраняющие им жизнь и способность иметь потомство, но приводящие к отличиям от "среднего" генома, передаются в поколениях длительное время и формируют *сегрегационный груз*.

Мутации, возникающие заново, провоцирующие развитие тяжелых болезней или приводящие к появлению летальных генов, не передаются в поколениях и создают у данной особи *мутационный груз*.

Эффект мутационного груза - *летальность*, которая проявляется на уровнях гибели гамет, зигот, эмбрионов, плодов, детей.

Летальный груз - число живорожденных детей, умирающих до одного года по причине наследственной патологии несовместимой с жизнью (на 1000 родившихся детей не менее 5).

Следовательно, наследственная патология – это часть наследственной изменчивости, накопившейся за время эволюции человека.

У человека встречаются практически все типы генных и хромосомных мутаций.

Следовательно, наследственная патология – это часть наследственной изменчивости, накопившейся за время эволюции человека.

3.2. МЕТОДЫ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

1. Цитогенетический метод основан на микроскопическом исследовании кариотипа. Для проведения исследования можно использовать любые ядерные клетки, способные к делению (наиболее удобным объектом являются лимфоциты, выделенные из периферической крови).

Этапы исследования:

- Культивирование клеток на питательной среде с добавлением ФГА (фитогемагглютинина), стимулирующего митотическое деление клеток, в течение 48-72 часов.
- Добавление в среду колхицина, разрушающего нити веретена деления, с целью остановки митоза на стадии метафазы.
- Обработка гипотоническим раствором хлорида натрия для разрушения мембранных структур клетки.
- Фиксация хромосом и перенос на предметное стекло.
- Окрашивание хромосом.

Методы окрашивания хромосом:

- Сплошная окраска красителем Романовского-Гимзы. Хромосомы окрашиваются равномерно по всей длине в темный цвет. Позволяет выявлять численные аномалии хромосом, но мало информативна при идентификации хромосом и изучении структурных перестроек.
- Дифференциальная окраска приводит к появлению поперечной исчерченности хромосом. Так как для каждой пары хромосом характерен собственный специфический характер чередования темных и светлых полос, метод позволяет выявлять как численные, так и структурные аномалии кариотипа, а также идентифицировать каждую хромосому.

2. Клинико-генеалогический метод был предложен в XIX в. Ф. Гальтоном. Основан на построении родословных и их анализе. Метод позволяет выявить:

- Передается ли данный признак по наследству.
- Тип наследования признака (аутосомный или сцепленный с полом, доминантный или рецессивный).
- Пенетрантность интересующего гена
- Генотипы членов семьи
- Вероятность рождения в семье ребенка с исследуемым признаком.

Этапы исследования:

- Сбор семейного анамнеза (сведений о состоянии здоровья родственников пробанда).
- Построение схемы родословной с применением условных обозначений.
- Анализ родословной.
- Выводы.

Типы наследования признаков

Аутосомно-доминантный:

- Наследование по вертикали (признак обнаруживается в каждом поколении, за исключением случаев с неполной пенетрантностью).
- Встречаемость признака от пола не зависит.

Аутосомно-рецессивный:

- Наследование по горизонтали.
- У здоровых родителей (гетерозигот) рождается больной ребенок (гомозигота).
- Встречаемость признака от пола не зависит.
- Редко встречающиеся в популяции рецессивные признаки могут обнаруживаться в семьях с близкородственными браками.

Х-сцепленный рецессивный:

- Признак чаще встречается у мужчин.
- Признак проявляется не в каждом поколении.
- У здоровых родителей (мать - гетерозигота) может родиться больной ребенок (мальчик).

Х-сцепленный доминантный:

- Наследование по вертикали.
- Признак чаще встречается у женщин.
- Отец передает признак всем дочерям.
- Мать передает признак дочерям и сыновьям.

Y-сцепленный (голандрический):

- Наследование по вертикали.
- Признак обнаруживается только у мужчин.
- Отец передает признак всем сыновьям.

3. **Близнецовый метод** предложен Ф. Гальтоном в XIX в. Основан на изучении конкордантности (частоты совпадения признака) у монозиготных близнецов и дизиготных близнецов. Метод позволяет определить вклад генотипа и среды в формирование признака. Для расчетов можно использовать *формулу Хольцингера*:

$$H = \frac{КМБ\ (\%) - КДБ\ (\%)}{100\% - КДБ\ (\%)}$$

$$E = 1 - H,$$

где Н – коэффициент наследственности, Е – коэффициент влияния среды, КМБ – конкордантность монозиготных близнецов, КДБ - конкордантность дизиготных близнецов.

4. **Популяционно-статистический метод** позволяет определить частоты генов, генотипов и фенотипов в популяции, а также проанализировать влияние различных факторов на генетическую структуру популяции. Если популяция находится в генетическом равновесии по исследуемому признаку, можно использовать *закон и уравнение Харди-Вайнберга*. В случае диаллельной системы уравнение выглядит следующим образом:

$$p+q = 1$$
$$(p+q)^2 = p^2+ 2pq+q^2 = 1,$$

где p – частота доминантного аллеля, q – частота рецессивного аллеля, p^2 – частота доминантных гомозигот, 2pq – частота гетерозигот, q^2 – частота рецессивных гомозигот в исследуемой популяции.

5. Молекулярно-генетические методы позволяют исследовать небольшие строго определенные фрагменты ДНК. К ним относятся:

- Секвенирование ДНК (определение нуклеотидной последовательности);
- Саузерн- и Нозерн-блот анализ, основанные на гибридизации нуклеиновых кислот (ДНК или РНК) с мечеными ДНК-зондами;
- Рестрикция ДНК;
- Гель-электрофорез;
- Полимеразная цепная реакция и др.

Полимеразная цепная реакция

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) - это молекулярно-биологический метод получения in vitro большого количества копий специфических нуклеотидных последовательностей, т.е. амплификации ДНК.

Для ПЦР необходимы:

- ДНК-мишень длиной 100 – 35000 пар нуклеотидов;
- Два ДНК-праймера (длиной примерно по 20 нуклеотидов), комплементарные участкам ДНК из противоположных цепей, фланкирующим последовательность-мишень;
- Термостабильная ДНК-полимераза, которая не теряет своей активности при температуре 95°С;
- Буферная смесь, создающая оптимальную среду для работы ДНК-полимеразы;
- Дезоксирибонуклеозидтрифосфаты.

ПЦР заключается в многократном повторении (30 – 40 циклов) следующих трех реакций:

1. *Денатурация.* Первый этап ПЦР состоит в тепловой денатурации образца ДНК-мишени, находящегося в смеси для ПЦР, выдерживанием его при температуре 94- 95°С в течение 40 секунд.

2. *Ренатурация (отжиг*). Температуру смеси медленно понижают до 55-60°С, при этом праймеры соединяются с комплементарными последовательностями ДНК. Процесс длится около 30 секунд.

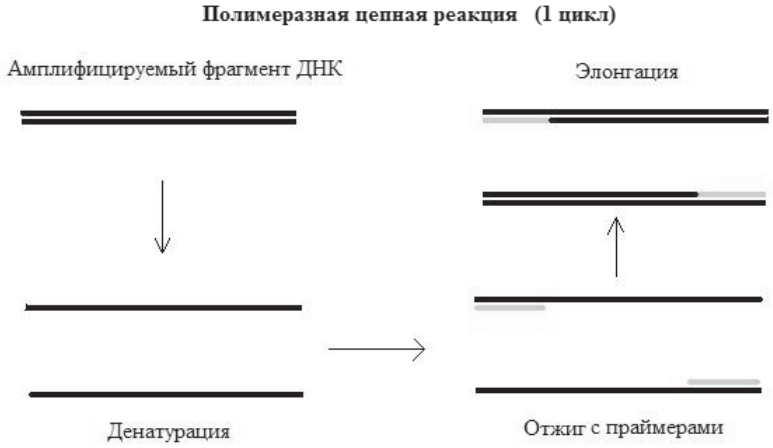
3. *Элонгация.* Температуру повышают до 72-75°С – величины, оптимальной для активности термостойкой ДНК-полимеразы (Taq). На этой стадии, продолжающейся около 1 минуты, происходит удлинение праймеров и копирование ДНК-мишени.

Все реакции проводят в пробирках, погруженных в термостат. Смена температурного режима и его поддержание осуществляются автоматически в приборе для проведения ПЦР – амплификаторе. К концу 30-го цикла синтезируется несколько миллионов копий ДНК-мишени.

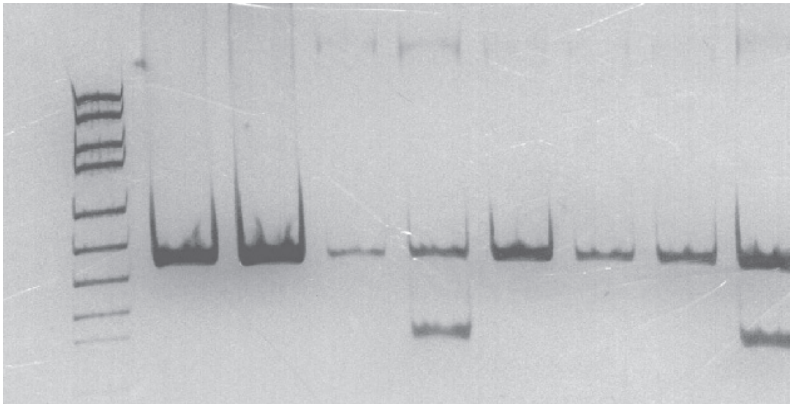
Метод ПЦР был разработан в 1983 г. К. Мюллисом. За это открытие в 1993 г. ему была присуждена Нобелевская премия. Первым практическим применением ПЦР было создание тест-системы для диагностики серповидно-клеточной анемии (1985 г.)

Сейчас ПЦР используется в следующих целях:

1 Идентификация патогенных микроорганизмов;
2 Выявление мутаций;
3 Клонирование ДНК;
4 Идентификация личности.



Оценка результатов ПЦР проводится с помощью гель-электрофореза, в котором разделяются полученные фрагменты ДНК.



Электрофоретическое разделение продуктов амплификационного анализа ДНК вируса Эпштейна-Барр (дорожка 1 – маркер, дорожки 2 - 9 – продукты амплификации)

3.3. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ

Медицинская генетика – часть теоретической медицины, она изучает:

- роль наследственности в возникновении патологии человека,
- закономерности передачи наследственных болезней,
- роль наследственности в формировании клинической картины болезни,
- значение генетического материала и факторов среды для течения заболевания и выздоровления,
- соотношение степени воздействия генетического материала и факторов среды на течение болезни и выздоровление,
- значение наследственного материала для всех видов лечения.

Медицинская генетика разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии.

Возникновение и развитие любой болезни определяется изменчивостью организма (модификационной, эпигенетической, мутационной). При воздействии факторов окружающей среды на генетический материал возникают модификации или мутации, которые могут быть выражены в виде болезней.

Причиной наследственной патологии является наследственная изменчивость.

Мутационный процесс в популяциях приводит к медицинским и социальным последствиям:

- социальной дезадаптации (инвалидности) населения,
- снижению продолжительности жизни,
- необходимости в дополнительной медицинской помощи.

Генетический материал, являясь причиной наследственной патологии и смертности на всех этапах онтогенеза, влияет на течение болезни, лечение и процесс выздоровления. Средовые факторы действуют на течение заболевания позитивно или, наоборот, создавая условия для экспрессии мутантных генов, усугубляют патологический процесс. Доля участия наследственности и средовых факторов неодинакова в развитии и течении отдельных болезней и влиянии на выздоровление.

В связи с этим используется следующая классификация болезней.

1. Наследственные болезни (хромосомные и генные) – зависят только от генетического материала, поэтому проявляются в любом возрасте независимо от факторов среды (синдром Дауна, гемофилия, хорея Гентингтона). Среда может оказывать влияние на выраженность симптомов болезни.
2. Болезни, в возникновении которых наследственность играет основную роль, но для проявления мутантных генов большое значение имеет воздействие среды – болезни с наследственной предрасположенностью (диабет, подагра).

3. Болезни, в появлении которых основной фактор средовой, вместе с тем, важен и генетический материал, поскольку частота и тяжесть течения болезни определяется наследственной предрасположенностью – болезни с наследственной предрасположенностью (атеросклероз, туберкулез, псориаз).
4. Болезни, при возникновении которых, генетический материал не имеет значения (травмы, инфекционные болезни), но оказывает влияние на течение заболевания и выздоровление.

3.4. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Наследственные болезни обусловлены мутациями, которые организм получает по наследству от родителей, или возникающими в процессе жизни организма. Теоретически число наследственных болезней может составлять не менее 50 000 – 100 000.

Выделяют следующие виды наследственной патологии, которые связаны с:

- вновь возникшими мутациями;
- мутациями, унаследованными от родителей;
- генетической предрасположенностью и действием факторов среды.

Существует несколько классификаций наследственных болезней.

- *Генетическая классификация* основана на характере повреждения генетического материала (типе мутаций), локализации повреждения (хромосомная ДНК, митохондриальная ДНК), взаимодействии мутантного организма с окружающей средой.
- *Клиническая классификация* базируется на том, какие органы и системы повреждены.
- *Патогенетическая классификация* связана с патогенезом болезни.

Генетическая классификация наследственных болезней

1. Хромосомные болезни
2. Генные болезни
3. Болезни с предрасположением (моногенные и полигенные)
4. Генетические болезни соматических клеток
5. Болезни, развивающиеся при несовместимости матери и плода по антигенам

Выделяют также:

6. Митохондриальные болезни
7. Болезни импринтинга
8. Эпигенетические болезни
9. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов
10. Прионные болезни.

Хромосомные болезни

Причины хромосомных болезней – хромосомные мутации, нарушающие сбалансированность набора генов и провоцирующие отклонения от нормального развития и функционирования организма. Аномалии коррелируют, обычно, со степенью хромосомного дисбаланса. Чем больше хромосомного материала вовлечено в мутацию, тем раньше проявляется болезнь и значительнее нарушения в физическом и психическом развитии индивидуума. Избыток генетического материала приводит к более легким проявлениям заболевания, чем недостаток. Описано более 1000 хромосомных аномалий, около 100 из которых приводят к развитию болезней.

Ряд хромосомных нарушений не изменяет фенотип организма и, следовательно, не реализуется в болезнь (потеря короткого плеча акроцентрической хромосомы, некоторые реципрокные транслокации и т.д.). Вместе с тем, такие аномалии являются причиной гаметических хромосомных мутаций, проявляющихся у потомков.

Хромосомные мутации, перманентно возникающие в соматических клетках здорового организма (частота 2%), в норме элиминируются иммунной системой. Если этого не происходит, мутация становится причиной хромосомной болезни.

Следовательно, хромосомные нарушения в соматических клетках могут:

- не влиять на работу клетки и всего организма, то есть оставаться нейтральными для клетки и организма;
- вызывать гибель мутантной клетки;
- изменять скорость деления мутантной клетки;
- изменять функции клетки.

В двух последних случаях мутации приводят к развитию болезни.

Выделяют три типа генетических эффектов при хромосомных нарушениях:

1. специфические – уменьшается или увеличивается число структурных генов, изменяется количество белка – "эффект дозы гена",
2. полуспецифические - меняется число многокопийных генов,
3. неспецифические - изменение содержания гетерохроматина.

Фенотипическое проявление хромосомных мутаций зависит от:

- типа мутации,
- типа хромосомы,
- типа поврежденного сегмента и его размеров,
- числа поврежденных клеток (степени мозаичности организма),
- генотипа организма,
- средовых факторов.

Хромосомные болезни классифицируются как синдромы, поскольку сопровождаются множественными отклонениями от нормы (30-80).

Проявляются хромосомные аномалии на всех стадиях онтогенеза и гамет (летальность, пороки развития), особенно у особей мужского пола. 45 % спонтанных абортов обусловлены хромосомными мутациями.

Большинство хромосомных болезней не наследуется (летальный эффект), в отдельных случаях структурные перестройки могут передаваться потомкам.

Для хромосомных болезней характерен клинический полиморфизм. Течение заболевания зависит от генотипа организма и условий окружающей среды.

Классификация хромосомных болезней

1. Болезни, связанные с изменением числа хромосом
2. Болезни, обусловленные изменением структуры хромосом

При классификации хромосомных болезней необходимо учитывать также следующие моменты.

а) характеристика мутации (полисомия, трисомия, моносомия, делеция, транслокация и т.д.),
б) тип мутантных клеток (гаметы – гаметическая мутация, которая всегда приводит к полной форме болезни; зигота или бластомеры – соматическая мутация, в основном, мозаичная форма).
в) поколение, в котором возникла мутация (наследуемая или семейная форма – мутацию имели предки, и она передавалась из поколения в поколение;
г) спорадические случаи – мутация возникла в гаметах здоровых родителей).

Для точной диагностики хромосомных болезней определяют:

- тип мутации,
- мутантную хромосому,
- форму болезни (полная или мозаичная),
- вид болезни (спорадическая или наследуемая).

Генные болезни

Известно около 4000 генных болезней.
Средняя частота генных болезней – 10:10 000.
АД – 1:10000. АР – 2,5:1000. Х-сцепленные – 0,4:1000.
Средний уровень распространения – 1:10 001–1:40 000. Редко встречающиеся болезни – менее, чем 1:40 001.

Для решения медицинских и социальных проблем необходимо знать: распространенность болезни, частоту в разных регионах, механизмы, влияющие на эти показатели.

Основная причина генных болезней – генные мутации всех типов:

- в промоторе и других регуляторных областях (не более 0,1% моногенных заболеваний)
- в кодирующей области
- миссенс (в 50% случаев нарушается конфигурация белка → нарушается функция белка)
- нонсенс 12,2%
- мутации на границе экзон-интрон (сплайсинговые мутации, 9,5%)
- делеции (16,5%), инсерции (6%) фрагмента ДНК
- инверсии
- дупликации
- динамические мутации
- в 5'-области, что может привести к прекращению транскрипции (null mutation)

Общая закономерность развития генных болезней: мутантный аллель → патологический первичный продукт → нарушение биохимических процессов → нарушения в клетке → нарушения в органе → нарушения в организме → болезнь.

Изменение структуры гена может оказывать влияние:

- прямое – на структуру белка
- опосредованное – в результате нарушения регуляции процесса реализации генетической информации

Первичные эффекты мутантных аллелей:

- отсутствие синтеза полипептида
- синтез аномального полипептида
- недостаточный синтез полипептида
- избыточный синтез полипептида
- потеря функции гена
- появление новой функции белкового продукта гена
- возникновение доминантно-негативного эффекта
- изменение «дозы гена»

Возможны:

- полные формы (причина – гаметические мутации) аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных болезней наследуются в соответствии с законами Менделя (моногенные, или менделирующие болезни)

- мозаицизм (причина – спорадические мутации на ранних стадиях дробления; реализуются только в соответствующих клетках)

Множественные патологические изменения при генных болезнях обусловлены действием *плейотропных* генов.

- первичная плейотропия обусловлена аномальным действием белка (болезнь Марфана)
- вторичная плейотропия обусловлена тем, что патологический белок изменяет структуру и функции тех органов, в которых мутантный ген не работает (утолщение костей черепа при талассемии)

Генные болезни характеризуются полиморфизмом вследствие:
- различий по типам наследования (аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное, Х-сцепленное доминантное и т.д.)
- многообразия мутаций в одном гене (аллельная гетерогенность)
- мутаций в различных генах, приводящих к формированию одинакового фенотипа (локусная гетерогенность, генокопирование)
- проявления болезней в разных возрастных группах

Время проявления генных болезней:
- внутриутробно – до 25%
- допубертатный период – 45%
- пубертатный и юношеский периоды – 20%
- свыше 20 лет – 10%

Зависимость сроков развития болезней от функций, выполняемых генами:
- транскрипционные факторы – ранние стадии внутриутробного развития
- ферменты – первый год жизни
- рецепторы – от первого года жизни до пубертатного периода
- модуляторы – до 50 лет

Классификация генных болезней:
- патогенетическая (нарушение обмена веществ, нарушение развития, нарушение обмена веществ и развития)
- клиническая (нервные, кожные, глазные, нервно-мышечные и т.д.)
- генетическая (аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные доминантные, Х-сцепленные рецессивные, Y-сцепленные)

Наследственные болезни обмена (НБО)
- аминокислот (ФКУ, тирозинемия, глазо-кожный альбинизм)
- липидов (СГ, адреногенитальные синдромы, болезнь острова Танжер)

- углеводов (галактоземия, гликогенозы, фруктоземия)
- металлов (болезнь Вильсона-Коновалова(Cu), болезнь Менкеса (Zn)
- сфинголипидозы (болезнь Тея-Сакса, болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика)
- гемоглобинопатии (талассемии α и β, метгемоглобинемия, серповидноклеточная анемия)
- пуринов и пиримидинов (болезнь Леша-Найхана)
- лизосомные (мукополисахаридозы)
- пероксисомные (адренолейкодистрофия)

Генетическая классификация:

Аутосомно-доминантные болезни (частота не более 1:10 000)
Причины:
- избыточная экспрессия мутантного гена
- изменение или появление новых функций мутантного белка
- недостаточность структурных белков
- генетический фон

Характеризуются:
- проявлением у гомо- и гетерозигот по патологической мутации
- антиципацией (нарастание тяжести заболевания в последующих поколениях)
- полной или неполной пенетрантностью
- варьирующей экспрессивностью
- наследованием мутантного гена с вероятностью 50%

Нейрофиброматоз, синдром Эллерса-Данло, семейная гиперхолистеринемия (ЛПНП, апопротеин В), ахондроплазия, брахидактилия, синдром Марфана, хорея Гентингтона.

Аутосомно-рецессивные болезни
- встречаются только у гомозигот по патологическому гену
- причины:
  - недостаточность фермента
  - полное отсутствие соответствующего белка
  - снижение его активности
- представители обоих полов поражаются с одинаковой частотой
- дети с аутосомно-рецессивными болезнями значительно чаще рождаются в близкородственных браках
- передача от родителей с вероятностью 25%.

Муковисцидоз (МВ, кистозный фиброз); 7q31.2; 800; компаунды), галактоземия (чаще 9p13), синдром В6 зависимости, гомоцистинурия, лейциноз (болезнь кленового сиропа), адреногенитальные синдромы разных типов, гемоглобинопатии, фенилкетонурия (12q22-q24.2, арг→три, в России

и Восточной Европе), альбинизм, алкаптонурия (охроноз), пигментная ксеродерма.

X-сцепленные болезни:

- большая часть мутаций в Х-хромосоме возникает в процессе сперматогенеза
- Х-сцепленные доминантные заболевания встречаются значительно реже, чем Х-сцепленные рецессивные
- сложность дифференциации Х-сцепленного доминантного признака и аутосомно-доминантного
- Х-сцепленными доминантными болезнями поражаются женщины в два раза чаще, чем мужчины, но симптомы слабее выражены у женщин
- если мутантный ген летален в гемизиготном состоянии, болеют только женщины
- Х-сцепленные рецессивные болезни чаще встречаются у мужчин из-за низких частот мутантных аллелей в популяции
- возможность проявления рецессивного заболевания у женщины в случае несбалансированной инактивации одной из Х-хромосом у гетерозиготных носительниц мутации
- возможность проявления рецессивного заболевания у женщины при частичной моносомии, делеции или транслокации Х-хромосомы

Катаракта, гипоплазия зубной эмали и другие болезни зубной системы, фосфатдиабет, гемофилия (А – Xq28, 45% - инверсия), дальтонизм, ихтиоз, дефект потовых желез (ангидрозная эктодермальная дисплазия), болезнь Леша-Найхана (Нихана), мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера (Xp21, 30% - мутации de novo, 60% - делеции), недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФД, Xq28).

Y-сцепленные болезни

- голандрическое наследование
- чаще вследствие мутаций de novo
- антиципация в отношении наследуемых микроделеций

Пигментный ретинит, азооспермия, бесплодие вследствие мутаций в локусах PAR.

Болезни с нетрадиционными типами наследования

Митохондриальные болезни

Митохондриальные болезни обусловлены мутациями в ДНК митохондрий (мтДНК) либо в хромосомных генах, ответственных за синтез митохондриальных белков. Поскольку функции митохондрий связаны с процессами окислительного фосфорилирования, то следствием указанных мутаций является нарушение энергетического обмена организма.

Этиологическая роль митохондриальных мутаций доказана в 1988 г.

Мутации мтДНК:
- Крупные делеции
- Точковые мутации
- Дупликации (редко)

Скорость мутирования мтДНК в 6-17 раз выше, чем в ядре.
Материнский тип передачи
Феномен гетероплазмии
Существуют межгеномные сигнальные эффекты – контроль мтДНК ядерными генами.

Причины митохондриальных болезней:
- Мутации в мтДНК (наследуются по материнской линии)
- Мутации в ядерной ДНК (менделевское наследование)
- Нарушение межгенных сигнальных эффектов

Высокая частота спорадических случаев

Факторы, определяющие тяжесть заболевания:
- Характер мутационного повреждения
- Содержание мутантной мтДНК в клетках
- Энергетическая потребность разных органов и тканей.

Встречаемость митохондриальных болезней 1:8000 человек.

Признаки митохондриальных болезней:
- повышение содержания лактата в крови
- гиперкетонемия
- «рваные красные волокна» в мышцах (неровный контур краев мышечного волокна, обусловленный скоплением аномальных митохондрий)
- снижение активности митохондриальных ферментов и др.

Примеры митохондриальных болезней: синдром Кэрнса-Сэйра, синдром Лебера, синдром Лея, синдром множественных делеций мтДНК, синдром истощения мтДНК.

Эпигенетические болезни

Эпигенетика изучает митотически и (или) мейотически наследуемые изменения в генной функции, которые нельзя объяснить изменениями в нуклеотидной последовательности ДНК. Факторы, формирующие эпигенотип:
- Метилирование ДНК
- Модификация гистонов
- Разнообразная активность некодирующих РНК, в т.ч. микроРНК

Геномный импринтинг (от англ. *imprint* – отпечатывать, запечатлевать) – форма эпигенетической регуляции, при которой экспрессия гена зависит от того, унаследован ли этот ген от матери или от отца (феномен *моноаллельной экспрессии гена*).

Болезни импринтинга возникают при нарушении экспрессии неимпринтированного аллеля или его отсутствии.

Механизмы возникновения болезней импринтинга:

- Точковые мутации
- Хромосомные перестройки
- ОРД (однородительские дисомии)

Примеры болезней импринтинга: синдром Прадера-Вилли, синдром Ангельмана.

Эпигенетическими нарушениями вызваны также синдром Рэтта и ряд онкологических заболеваний.

Болезни экспансии тринуклеотидных повторов

- Обнаружены только у человека
- Являются результатом динамических мутаций
- Увеличение числа повторов наблюдается при прохождении через мейоз, возможно, обусловлено нарушением функций ДНК-полимеразы.

Характерные признаки**:**

- Антиципация – усугубление проявлений в каждом последующем поколении
- Более ранняя манифестация в каждом последующем поколении
- Корреляция между тяжестью клинических проявлений и количеством повторов

Виды экспансий:

- Экспансия CAG-повторов в транслируемой части гена. Повторов мало (40-80). Результат – появление в белке полиглутаминового участка и нарушение функционирования белка (хорея Гентингтона)
- Экспансия повторов в нетранслируемой области гена. Много повторов (от нескольких сотен до нескольких тысяч). Нарушается экспрессия гена (миотоническая дистрофия, синдром Мартина-Белл)

3.5. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Диагностика наследственных болезней человека основана на раннем выявлении мутаций, приводящих к формированию патологического фенотипа.

Пренатальная (дородовая) диагностика

Неинвазивные методы: УЗИ плода, исследование крови беременной женщины, скрининг (массовое обследование) беременных и формирование групп риска.

Критерии для отнесения к группе риска:

- Результаты биохимического скрининга
- Женщины старше 35 лет

- Мужчины старше 45 лет
- Неблагоприятный акушерский анамнез
- Инфекции у беременной, лекарственная терапия, действие мутагенных факторов
- Задержка развития плода
- Наличие врожденных пороков или хромосомных перестроек у одного из родителей или предыдущего ребенка

Генетический скрининг (выявление гетерозиготного носительства) возможен в популяциях с высокой частотой определенного аутосомно-рецессивного заболевания.

Инвазивные методы – трансабдоминальный или трансцервикальный забор клеток плода (хорионбиопсия, плацентобиопсия, амниоцентез, кордоцентез, биопсия тканей плода) и их последующий анализ цитогенетическими или молекулярно-генетическими методами; фетоскопия.

Постнатальная (послеродовая) диагностика

Массовый скрининг

Критерии:

- Распространенность заболевания
- Тяжелое течение и инвалидизация в отсутствие лечения
- Возможность эффективного лечения
- Эффективная диагностика

Этапы скрининга:

1. Первичная диагностика – выявление лиц с положительными результатами теста и формирование группы риска
2. Уточняющий – подтверждение диагноза, исключение лиц с ложноположительными результатами

Лечение наследственных заболеваний

Симптоматическое лечение направлено на коррекцию симптомов заболевания и облегчение состояния больного:

- Лекарственная терапия
- Хирургическое вмешательство
- Физиотерапия

Патогенетическое лечение направлено на коррекцию биохимических и физиологических процессов, нарушенных в результате мутации определенного гена:

Коррекция на уровне субстрата

- Диетотерапия
- Выведение накапливающегося субстрата или его метаболитов
- Метаболическая ингибиция

Коррекция на уровне ферментов и продукта

- Введение кофакторов
- Возмещение ферментов и продукта

Хирургическое лечение

- Коррекция (реконструктивная хирургия)
- Трансплантация органов и тканей

Этиотропное лечение направлено на коррекцию дефекта на уровне генов (генотерапия).

- Введение в клетку функционирующего гена
- Угнетение избыточной экспрессии гена
- Активация нормальных генов, являющихся гомологами мутантных

Профилактика наследственных болезней человека проводится по двум направлениям:

1. Охрана окружающей среды, защита от действия мутагенных факторов

2. *Медико-генетическое консультирование* (один из видов специализированой помощи, направленный на предотвращение рождения ребенка с наследственным заболеванием)

Консультирование:

- Ретроспективное (если уже есть больной ребенок)
- Проспективное (если повышен риск рождения больного ребенка)

Этапы медико-генетического консультирования:

1. Постановка диагноза и определение типа наследования
2. Расчет риска возникновения заболевания
   - менее 5% - низкий риск
   - 6-20% - средний риск
   - более 20% - высокий риск
3. Заключение и совет

Принципы, лежащие в основе работы с генетической информацией:

- Признание автономии личности (информированное согласие)
- Сохранение конфиденциальности информации (во избежание дискриминации по генетическому признаку)
- Справедливость (равные возможности генетического тестирования для всех членов общества).

3.6. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Болезни, связанные с изменением числа хромосом

Синдром Дауна 47,XX+21, 47,XY+21

Частота 1:650 живорожденных, 2/3 погибает до рождения.

Цитогенетические варианты: 90-95% - полная трисомия, 5% - несбалансированная транслокация 21:14, половина вновь возникшие (половина от родителей). 1 – 5% - мозаицизм. Описан в 1866 г. Л.Дауном.

Признаки синдрома: умственная отсталость, плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант (вертикальная кожная складка у внутреннего угла глазной щели), мышечная гипотония, пороки развития (врожденые и постнатального развития) и др. В 10% ассоциирует с эпилепсией.

Синдром дисомии Y хромосомы 47,XYY

Частота 1:1000 новорожденных мальчиков.

Особых отклонений в умственном и физическом развитии нет. Увеличение количества хромосом возможно до 49,XYYYY, с чем связаны и проявляющиеся патологические изменения.

Синдром Клайнфельтера 47,XXY

Частота 1:1000 мальчиков (1:500 – 1:750).

Цитогенетические варианты: 80% - XXY, 20% - мозаицизм; возможно 48,XXXY.

Характерны следующие признаки: высокий рост, непропорционально длинные руки и ноги, женский тип сложения, гипогенитализм, гипогонадизм, бесплодие.

Синдром Патау 47,XX+13, 47,XY+13

Частота 1:5000 – 1:7000. Соотношение полов 1:1.

Цитогенетические варианты: полная трисомия вследствие нерасхождения хромосом в I делении мейоза, робертсоновская транслокация, мозаицизм, изохромосомы.

Признаки синдрома: пренатальная гипоплазия, микроцефалия, расщелина губы и неба, микрофтальмия (малые размеры глазного яблока), низко расположенные деформированные ушные раковины, полидактилия, пороки в развитии головного мозга, сердца, почек, пищеварительной системы.

Большинство детей умирают в первые недели или месяцы.

Трисомия по Х хромосомам у женщин (синдром трипло-Х) 47,XXX

Частота 1:1000 новорожденных девочек.

Цитогенетические варианты: полная трисомия, мозаицизм.

При цитогенетическом исследовании обнаруживается 2 тельца Барра. В целом отклонений от нормы нет. У некоторых женщин – нарушения репродуктивной функции. С увеличением количества Х-хромосом (48,XXXX, 49,XXXXX) появляются отклонения в умственном и физическом развитии.

Синдром Шерешевского-Тёрнера 45,X

Частота 1:2000 – 1:5000 девочек.

Цитогенетические варианты: полная моносомия 45,X – в 50% от всех случаев; делеция короткого или длинного плеча Х-хромосомы: 46,XXp- или

46,XXq-; образование кольцевой Х-хромосомы 46,XR(X); мозаицизм вследствие постмитотической или постмейотической потери: 45,X/47,XXX или 45,X/46,XX (или 45,X/46,XY).

Синдром характеризуется гипогонадизмом, низким ростом, врожденными пороками развития.

Синдром Эдвардса 47,XX+18, 47,XY+18

Частота 1:5000 – 1:7000. Соотношение частоты заболевания у девочек и мальчиков составляет 3:1.

Цитогенетические варианты: полная трисомия, редко мозаицизм и транслокации.

При синдроме наблюдаются: врожденные пороки развития лицевого черепа, сердца (дефект межжелудочковой перегородки и открытый боталлов проток), костной системы, половых органов, низко расположенные деформированные ушные раковины, задержка психомоторного развития. 90% детей умирают в возрасте до 1 года.

Болезни, связанные с изменением структуры хромосом

Миелолейкоз хронический (ХМЛ).

У 95% больных обнаруживается Филадельфийская (Ph) хромосома (транслокация между 9 и 22-ой хромосомами (9; 22) В результате образуется химерный ген bcr-abl с отчетливым онкогенным действием. Среди лейкозов ХМЛ занимает третье место (20 %), чаще встречается у мужчин. Сопровождается повышением количества лейкоцитов в периферической крови. Кроме сегментированных нейтрофилов мазки периферической крови содержат миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочки, а также базофильные лейкоциты.

Ретинобластома (микроцитогенетический синдром 13q-14)

Частота 1:15 000 – 1:34 000 новорожденных.

Опухоль сетчатки, проявляется в детском возрасте: в первый год жизни – 22-23%, до 3-х лет – 70%, до 6-ти лет – 97%, после 6 лет крайне редко.

Синдром Вольфа-Хиршхорна (4q-)

Частота 1:100 000 новорожденных.

Цитогенетические варианты: делеция de novo в 90% случаев, мозаицизм, транслокации, кольцевая хромосома.

Болезнь характеризуется: пренатальной гипоплазией (при родах в срок ребенок весит не более 2 кг), микроцефалией, ассиметрией черепа, низко расположенными деформированными ушными раковинами, дефектами интеллекта, пороками развития систем органов.

Синдром кошачьего крика (синдром Лежена 5р-)

Частота 1:45000 новорожденных.

Цитогенетические варианты: делеция 1/2 или1/3 короткого плеча хромосомы 5; образование кольцевой хромосомы 5 с частичной потерей плеча; мозаицизм; транслокация плеча р 5 хромосомы (с делецией) с другой хромосомой.

Признаками болезни являются: нарушения гортани и специфический плач, микроцефалия, умственная отсталость, лунообразное лицо, низко расположенные деформированные ушные раковины, пороки сердца и опорно-двигательной системы, косоглазие.

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Аутосомно-доминантные болезни

Ахондроплазия (хондродистрофия)

Болезнь обусловлена мутациями в гене FGFR3 – рецептора фактора роста фибробластов. В 85% случаев – новые мутации.

Заболевание начинает развиваться в раннем эмбриональном периоде. Подавляющая часть детей гибнет внутриутробно, родившиеся – жизнеспособны, но отстают в моторном развитии, интеллект, как правило, нормальный. Другие признаки болезни: карликовый рост (120-130 см), непропорционально короткие конечности в основном за счет проксимальных отделов при нормально развитом туловище, кисти широкие и короткие, пальцы расположены в виде трезубца. Часто наблюдается изодактилия, седловидная форма носа, большой череп с выступающим затылком, выражен поясничный лордоз.

Брахидактилия (короткопалость)

Популяционная частота 1,5:100 000.

Типичным и обязательным признаком является укорочение пальцев. Часто этот признак затрагивает все пальцы за счет определенных фаланг, возможно укорочение фаланг отдельных пальцев рук и ног или только костей пястья и плюсны. В связи с этим выделяют несколько типов болезни (тип А, тип В, тип С и т.д.). В большинстве случаев короткопалые ниже ростом, чем их братья и сестры с нормальными костями конечностей.

Синдром Марфана (арахнодактилия)

Впервые синдром описан в 1896 г. А. Marfan.

Частота – 1:10 000, 1:20 000. Неполная пенетрантность, различная экспрессивность.

Заболевание обусловлено мутацией в гене фибриллина-1 (15q15 – q21,3 ген FBN1), однако, возможны мутации и в других генах. В 15% случаев - новые мутации. Болезнь характеризуется сочетанием различных скелетных,

глазных и висцеральных аномалий: высокий рост, астеническая конституция, гиперподвижность суставов, длинные и тонкие конечности с очень длинными и тонкими пальцами (арахнодактилия), подвывих хрусталика, высокая степень миопии, отслойка сетчатки, гетерохромия радужки, голубые склеры, аневризма аорты, недостаточность сердечных клапанов. Встречаются грыжи, гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, мышечная гипотония.

Хорея Гентингтона

Частота 1:10 000.

Нейродегенеративное заболевание, с высокой пенетрантностью, проявляется обычно с 35 – 50 лет и прогрессирует в течение 10 – 20 лет. Мутантный аллель гена хантингтина (4p 16 – 3) характеризуется увеличением числа повторов CAG-триплетов. Белок данного гена экспрессируется в ядрах нейронов. Вследствие прогрессирующей гибели нервных клеток, наблюдаются беспорядочные движения, неуверенная шаркающая походка, затрудненная речь, шизофреноподобные расстройства, изменение личности. При получении патологического гена от отца развивается более тяжелая форма, которая быстрее прогрессирует и раньше проявляется.

Аутосомно-рецессивные болезни

Алкаптонурия

Описана английским врачом A.Garrod.

Болезнь возникает в результате нарушения обмена тирозина и фенилаланина при отсутствии или недостаточности фермента гомогентизат-1,2-диоксигеназы (ген AKU, 3q2) играющего существенную роль в процессе нормального расщепления данных аминокислот и превращающего гомогентизиновую кислоту в малеилацетоуксусную. Накопление гомогентизиновой кислоты в организме человека вызывает потемнение кожи и глаз (охроноз), а также приводит к прогрессирующему поражению суставов и позвоночника. Показаны генетическая гетерогенность и полиаллелизм для структурного гена фермента.

Галактоземия

Обусловлена неспособностью использовать галактозу вследствие пониженной активности или недостаточности ферментов галактокиназы, галактозоэпимеразы или галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах. Болезнь выражается комплексом признаков: желтуха, исхудание, цирроз печени, катаракта, слабоумие, отставание психомоторного развития и др. Симптомы заболевания появляются у новорожденного после приема молока. Нелеченые больные погибают в первые месяцы жизни от сопутствующих инфекций или печеночной недостаточности, у выживших развивается ядерная катаракта и умственная отсталость. При рано начатом лечении дети развиваются нормально.

Гомоцистинурия

Частота – 1:100 000 живорожденных. Существует несколько наследственных форм.

Болезнь обусловлена нарушением обмена метионина вследствие недостаточности фермента L-сериндегидрогеназы, что приводит к избыточному содержанию и накоплению гомоцистеина в крови (промежуточного вещества, образующегося в ходе синтеза аминокислоты цистеина), и наличию гомоцистина (окисленной формы цистеина) в моче. Клинически болезнь проявляется задержкой умственного развития, нарушениями хрусталика, судорожными реакциями, тромбоэмболиями, жировым перерождением печени, нарушениями формирования скелета и т.д.

Муковисцидоз

Частота – 1:2500 новорожденных. Описано несколько форм муковисцидоза.

Развитие болезни вызвано мутациями в гене, обеспечивающем функцию хлоридного канала. Ген муковисцидоза (250 000 п.н.) картирован (7q область 31-32), его структура расшифрована, число выявленных мутаций ограничено. Результатом мутации является нарушение каналов для ионов хлора → нарушение транспорта хлора → нарушение транспорта воды → дегидратация секрета → вязкий секрет → закупорка протоков → воспаление → присоединение вторичной инфекции. Болезнь характеризуется множественными поражениями экзокринных желез, кистозным поражением и нарушением функций поджелудочной железы, развитием сахарного диабета, поражением желез кишечника и дыхательных путей, вторичными изменениями легких, рецидивирующими легочными инфекциями, задержкой физического и умственного развития и т.д.

Фенилкетонурия

Частота в популяциях различна.

Более 200 мутаций в гене фермента фенилаланингидроксилазы, участвующего в метаболизме фенилаланина, препятствует превращению фенилаланина в тирозин, что приводит к изменениям в структуре миелиновых волокон. Признаками болезни являются: неврологические и психические расстройства, задержка умственного развития, микроцефалия, изменения кожи, гипопигментация волос, светлые радужки глаз, катаракта, специфический запах тела.

Х-сцепленные доминантные болезни

Гипоплазия зубной эмали

Болезнь выражается в резком истончении зубной эмали и сопровождается изменением цвета зубов.

Фосфат-диабет

Заболевание вызывается глубокими нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, которые не удается восстановить обычными дозами витамина D. В связи с этим другое название болезни - рахит, резистентный к витамину D. Предполагается, что при фосфат-диабете нарушены энзиматические процессы преобразования витамина D в активные гормоноподобные субстанции или снижена чувствительность рецепторов эпителия кишечника к действию этих метаболитов. Характерными биохимическими признаками болезни являются фосфатурия, гипофосфатемия, повышение активности паращитовидных желез, высокая активность щелочной фосфатазы крови. Реабсорбция кальция в кишечнике снижена. Клиническая картина фосфат-диабета в целом сходна с D-дефицитным рахитом, но отличается от него тем, что при данном заболевании отсутствуют признаки общей интоксикации, общее состояние остается удовлетворительным. В отличие от рахита процессы остеомаляции и остеоидной гиперплазии выражены преимущественно в костях нижних конечностей (искривление длинных трубчатых костей или деформация коленных и голеностопных суставов). Отмечается необычно низкая концентрация неорганического фосфора в крови. Первые признаки болезни появляются во втором полугодии жизни. При отсутствии лечения болезнь прогрессирует с ростом ребенка (дистрофия, полная неспособность к самостоятельному передвижению).

Х-сцепленные рецессивные болезни

Гемофилия А

Частота – 1:2500 рождений живых мальчиков или 10:100 000 мужчин.

Гемофилия А вызвана наследуемым дефектом плазменного фактора свертывания, а именно снижением прокоагулянтной активности фактора VIII (Xq28, дефекты генов F8C). Заболевание распознается обычно на 2 – 3-м году жизни, но в тяжелых случаях уже при рождении могут наблюдаться кефалогематомы, под- и внутрикожные кровоизлияния, кровотечения из пупочного канатика. Гемофилия характеризуется кровоизлияниями в крупные суставы конечностей, подкожными, внутри- и межмышечными гематомами, гематурией, кровотечениями при травмах и хирургических вмешательствах. Появляется стойкая тугоподвижность суставов из-за развития артрозов.

Гемофилия В

Частота – 2:100 000 мужчин.

Гемофилия В вызвана сниженной прокоагулянтной активностью фактора IX плазменного фактора свертывания (Xq27.1 – q27.2 , дефекты генов F9, HEMB). Клинические проявления сходны с таковыми при гемофилии А.

Дефект фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (анемия примахиновая, фавизм)

Этот дефект не имеет существенного значения для функционирования эритроцитов в нормальных физиологических условиях. Однако, после приема примахина, фенацетина, сульфамидных и некоторых других препаратов происходит гемолиз эритроцитов, вследствие чего развивается гемолитическая анемия.

Ихтиоз

Описан в 1927 г. E. Rud.

Частота – 1:3 000 – 1:4 500.

Ихтиоз – разновидность кератоза с поражением обширных участков или всего кожного покрова. Гетерогенная группа генных болезней ороговевания. Детерминируется разными рецессивными генами Х-хромосомы и аутосом. Первый признак болезни – ихтиоз. В возрасте старше 10 лет, а в некоторых случаях уже на первом году жизни появляются судорожные припадки. Наблюдается выраженное отставание в психическом и умственном развитии, эпилепсия, в большинстве случаев – гипогонадизм и инфантилизм. Могут быть полиневриты, увеличение длинных трубчатых костей, арахнодактилия, пигментный ретинит, гипертиреоз, гипогликемия.

Мышечная дистрофия Дюшенна (миопатия Дюшенна)

Поражение лиц мужского пола.

Заболевание обычно начинается в первые годы жизни с неуверенной походки. Повышается уровень фосфокиназы в сыворотке крови; появляется мышечная слабость, преимущественно в проксимальных группах мышц, а затем в дистальных; снижаются глубокие сухожильные рефлексы; деформируется скелет. Заболевание прогрессирует, дети становятся прикованными к постели. Есть тенденция к некоторому снижению умственных способностей. Продолжительность жизни больных – 20 – 35 лет.

Y-сцепленные болезни

Пигментный ретинит

Болезнь характеризуется прогрессирующим сужением поля зрения, что приводит к усиливающейся ночной слепоте, а затем к полной потере зрения.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Атрофия дисков зрительных нервов Лебера (наследственная нейропатия зрительного нерва Лебера)

Соотношение пораженных полов м:ж = 5:1. Наиболее часто встречается у жителей Северной Европы и японцев.

Наследственная нейропатия зрительного нерва Лебера является двухсторонней, часто последовательной, подострой оптической нейропатией, при которой первично поражается центральное зрение. В 95% случаев обусловлена мутациями мтДНК в 11778, 3460, 14484 и 15275 положениях (последняя мутация обнаруживается редко). Средний возраст манифестации - от 23 до 26 лет (самое раннее начало в 4 года и самое позднее - в 86 лет). Болезнь характеризуется возвышением диска зрительного нерва и отеком волокон пучка зрительного нерва. Могут отмечаться головные боли, мозжечковые и другие нарушения. При прогрессировании болезни выявляется неспецифическая атрофия зрительного нерва.

Синдром Лея

Синдром Лея – это подострое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с гипотонией, атаксией, психомоторной регрессией и дисфункцией ствола мозга и базальных ганглиев, которое начинается с прогрессирующей потери зрения, вторичной нейропатии зрительного нерва. Характерной чертой является пигментная ретинопатия, степень которой довольно вариабельна. Пигментные изменения могут отсутствовать на ранних стадиях и развиваться медленно с прогрессированием болезни. В ряде случаев известны врождённые дефекты энергетического обмена из-за недостаточности ферментов дыхательной цепи (цитохром С оксидазы, пируват дегидрогеназы, NADH дегидрогеназы, АТФ синтетазы). 30% случаев синдрома Лея обусловлены точковой мутацией в гене АТФ-азы в 8993 позиции мтДНК. Характерна трансверсия T8993G и реже транзиция T8993C. Более злокачественный фенотип синдрома Лея обусловлен большей пропорцией (>90%) мутантного митохондриального генома.

БОЛЕЗНИ ИМПРИНТИНГА

Синдром Прадера-Вилли

Встречаемость от 1:10 000 до 1:30 000.

Не экспрессируется локализующийся в 15-й хромосоме ген одной из участвующих в сплайсинге мяРНК.

Механизмы возникновения:

70% - делеции

25% - однородительская дисомия (ОРД)

4% - нарушение регуляции импринтинга

1% - транслокация.

Симптомы: гипотония, полифагия, ожирение, умственная отсталость.

Синдром Ангельмана

Встречаемость от 1:12 000 до 1:20 000.

Не экспрессируется локализующийся в 15-й хромосоме ген UBE3A, кодирующий убиквитин-лигазу и работающий в нейронах.

Механизмы возникновения:
68% - делеция
7% - однородительская дисомия (ОРД)
11% - точковые мутации
3% - нарушение регуляции импринтинга
11% - этиология не установлена.

Симптомы: задержка развития, умственная отсталость, речь не развита, нарушение координации движений (атаксия), частый смех без причины.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Синдром Ретта

Частота варьирует от 0,72:10 000 до 3,5:10 000.

Поражаются только девочки, у которых после периода нормального развития возникает выраженная нейроморфологическая патология и психические расстройства с тяжелыми неврологическими нарушениями. Возможен летальный исход. Большинство исследователей предполагают Х-сцепленное доминантное наследование. Кандидатный ген – работающий в нейронах MECP2, продукт которого является репрессором транскрипции, зависимым от метилирования ДНК (метил-CpG-связывающий белок).

3.7. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

Основы экологической генетики (экогенетики) человека - общебиологические закономерности эволюционного процесса.

Выделяют три аспекта экогенетики в связи с проблемами здоровья человека:

- фармакогенетика,
- экопатологические реакции,
- мутационные воздействия.

Экогенетика изучает:

- влияние факторов окружающей среды на генетический материал (функции и структуру генотипа и кариотипа),
- вариации ответов различных людей и популяций в целом на воздействие факторов среды.

Окружающая среда вызывает изменение:

1. экспрессии ряда генов при действии обычных или специфических средовых факторов,
2. генетического материала отдельного организма и в популяциях.

В результате повышается скорость наследственной изменчивости на уровнях организма и популяции.

Зависимость экспрессии генов от факторов среды

Широкий наследственный балансированный полиморфизм популяций человека - причина генетически обусловленых индивидуальных и этнических различий в реакциях на действие биологических, физических и химических факторов среды.

Генетические различия в реакциях на средовые факторы изучают используя методы:

- генеалогический (определяется тип наследования экогенетического признака),
- близнецовый (оценка формирования количественных признаков),
- популяционно-статистический (устанавливается идентичность реакций разных представителей популяции),
- биохимический (исследуются молекулярные механизмы патологических реакций),
- токсикологические и фармакогенетические (определяются концентрации различных веществ в организме, изучается их метаболизм).

Под влиянием факторов окружающей среды в процессе антропогенеза и действия новых средовых факторов на генетический и фенотипический полиморфизм популяций и отдельных представителей:

- формируется равновесие генетических процессов в популяциях,
- возникают изменения в проявлении генов, что приводит к экогенетическим реакциям или экогенетическим болезням.

Экогенетические болезни связаны с научно-техническим прогрессом, который приводит к появлению новых факторов в среде обитания, воздействующих на ранее "молчащие" гены. Действие таких генов в определенных условиях может вызывать патологические реакции.

Наследственно обусловленные патологические реакции на действие факторов окружающей среды

Наследственно обусловленные патологические реакции обнаружены на: загрязнение атмосферы, профессиональные вредности, пищевые добавки, пищевые вещества, физические факторы, биологические агенты, лекарственные препараты и т.д. Одни и те же факторы оказывают различные воздействия на людей.

Основа высокой чувствительности к определенным факторам внешней среды – мутации.

Показано:

- роль ряда генов в патологических экогенетических реакциях,
- экогенетические реакции могут быть вызваны редкими мутантными аллелями,
- полиморфные системы обеспечивают вариабельность экогенетических ответов,
- экогенетические ответы могут быть моногенными или полигенными.

Примеры наследственно обусловленных патологических реакций на действие факторов окружающей среды

1. Загрязнение атмосферы провоцирует у гомозигот по рецессивному гену α_1-антитрипсина (белок сыворотки крови, ингибитор протеиназ) развитие хронических воспалительных заболеваний и эмфиземы легких, у гетерозигот – повышает риск появления данных заболеваний.
2. Непереносимость лактозы вызвана мутантным аллелем гена, ответственного за синтез лактазы в кишечнике.
3. Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к гемолизу эритроцитов при употреблении в пищу конских бобов.
4. Низкая активность моноаминоксидазы инициирует мигрень при употреблении шоколада.
5. Нарушение ферментов, участвующих в репарации ДНК, приводит к развитию пигментной ксеродермы при воздействии солнечных лучей.

3.8. ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Термин “фармакогенетика” предложил Фогель в 1959 г.

Фармакогенетика изучает:

- генетические основы индивидуальных реакций организмов на лекарственные вещества,
- связь между эффективностью действия лекарств и особенностями их метаболизма у разных организмов,
- действие препаратов на генетический материал.

Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных препаратов в организме человека генетически детерминированы и связаны с полиморфизмом ферментов, рецепторов и т.д.,

Задачами фармакогенетики является разработка:

- специальных тестов, с помощью которых можно определить, подходит ли то или иное лекарство определенному индивидууму или нет;
- методов диагностики, профилактики и коррекции необычного ответа организма на действие лекарственных средств.

Индивидуальная чувствительность людей к лекарственным средствам является следствием генетических нарушений и может быть выражена в виде:
- повышенной чувствительности (при недостаточности ряда ферментов),
- полной толерантности (при дефекте различных ферментативных систем),
- парадоксальных реакций (при нарушении специфических взаимодействий с мишенями).

По лечебному эффекту лекарств на людей популяция подразделяется на: хорошо отвечающих, слабо отвечающих, средне отвечающих.

Выявлены отличия в действии лекарств и доз, применяемых для лечения, в разных популяциях и этнических группах.

Эффективность действия лекарственных препаратов обусловлена:
- наличием определенных заболеваний,
- факторами среды,
- генетическим материалом организма.

Лекарственные препараты в организме человека подвергаются следующим процессам:
- всасывание в кровь,
- распределение по соответствующим органам, тканям и клеткам,
- взаимодействие с клеточными мишенями,
- метаболизм,
- выведение из организма.

Метаболизм лекарственного вещества включает:
1. окисление препарата с помощью цитохром Р450-зависимых монооксигеназ (более 50),
2. сульфатирование, ацетилирование или глюкуронирование образовавшихся продуктов (участвует большое количество ферментов).

Контроль метаболизма препаратов может быть:
- моногенным (изониазид, суксаметоний),
- мультифакториальным (большинство лекарственных препаратов).

При нарушении метаболизма препаратов (последовательности ферментативных превращений) наблюдается:

а) накопление в организме препарата или продуктов его незавершенного метаболизма (токсичность, отсутствие лечебного эффекта),

б) сверхбыстрое ферментативное превращение лекарства (отсутствие лечебного эффекта).

Особенности метаболизма лекарственных препаратов базируются на полиморфизме генов, ответственных за синтез белков, участвующих в биотрансформации лекарства.

Причиной токсичности препарата является полиморфизм белков, на которые направлено действие лекарственного препарата. Эффективность действия и побочные эффекты лекарственных препаратов определяются генетическим полиморфизмом.

Патологические реакции организма на прием ряда лекарственных препаратов у больных с наследственными болезнями

Патологические реакции организма на прием лекарственных препаратов при наследственных болезнях связаны с нарушением биохимических процессов, происходящих в организме больного человека.

1. У больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы развиваются патологические реакции в ответ на прием примахина (применяется при лечении малярии) и сульфаниламидов.
2. У больных некоторыми формами печеночной порфирии в ответ на прием барбитуратов, антиконвульсантов и стероидов провоцируются приступы основного заболевания.
3. Усиливают симптомы первичной подагры диуретические препараты и салицилаты.
4. У больных синдромом Жильбера препараты для проведения холицистографии, сульфаниламиды, некоторые антибиотики, эстрогены, входящие с состав противозачаточных средств, вызывают повышение уровня билирубина в плазме крови.

4. ЧЕЛОВЕК И БИОСФЕРА

Планета Земля уникальна среди других планет солнечной системы, поскольку только на ней в тонком слое, где взаимодействуют вода (гидросфера), земля (литосфера) и воздух (атмосфера), обитают живые организмы, в том числе и человек. Этот слой называется **биосфе́рой** (от греч. βιος — жизнь и σφαῖρα — сфера, шар).

Биосфера — это оболочка Земли, содержащая всю совокупность живых организмов и ту часть вещества планеты, которая находится в непрерывном обмене с этими организмами.

Биосфера охватывает верхнюю часть литосферы, нижнюю часть атмосферы и практически всю гидросферу. Верхняя граница биосферы находится на высоте 15-20 км от поверхности земли, в стратосфере. Нижняя граница жизни проходит по литосфере на глубине 2-3 км и по дну океана в гидросфере. Жизнь в основном сосредоточена в верхней части литосферы (в почве и на ее поверхности) и в верхней части гидросферы. Средняя толщина биосферы составляет 12-17 км, а максимальная не превышает 33-36 км.

Впервые термин «биосфера» в биологии предложил французский ученый-естествоиспытатель Ж.- Б. Ламарк в начале XIX в., повторно австрийский геолог и палеонтолог Э. Зюсс ввел его в обиход в 1875 г.

Целостное учение о биосфере создал российский ученый-естествоиспытатель В.И. Вернадский в 1926 г. Он впервые отвёл живым организмам роль главной преобразующей силы планеты Земля, учитывая их деятельность не только в настоящее время, но и в прошлом.

В.И. Вернадский рассматривал биосферу как область жизни, включающую наряду с организмами и среду их обитания. Он выделил в биосфере семь разных, но геологически взаимосвязанных типов веществ.

Состав биосферы

1. *живое вещество* — совокупность живых организмов, населяющих Землю;
2. *биогенное вещество* — создается живым веществом в процессе эволюции (нефть, уголь, природный газ, озерный ил (сапропель), известняк);
3. *косное вещество* — образуется в результате процессов, в которых живые организмы не участвуют (твердые частицы, газы и водяные пары, выбрасываемые вулканами, гейзерами);
4. *биокосное вещество* — создается одновременно живыми организмами и косными процессами (почва, кора выветривания, глинистые минералы);
5. *радиоактивное вещество* — атомы радиоактивных элементов (уран, торий);
6. *рассеянные атомы* — непрерывно образуются из всякого рода земного вещества под влиянием космических излучений;
7. *вещество космического происхождения* (метеориты, космическая пыль).

Центральным звеном в концепции В.И. Вернадского является представление о *живом веществе*. Общая масса живых организмов, обитающих на Земле, составляет примерно $2{,}4 \times 10^{12}$ т, причем 97 % из этого количества занимают наземные растения. Биосферу населяют более 2 млн. видов животных и 500 тыс. видов растений. Однако, если мысленно равномерно распределить все живое вещество по поверхности планеты, то получится слой толщиной всего около 2 см. Но при этом именно живое вещество играет ведущую роль в процессах самоорганизации биосферы. Оно находится в постоянном энергетическом обмене с внешним миром. Живое вещество является основным организующим элементом в поддержании круговорота веществ и обеспечении динамического равновесия экологических систем.

Функции живого вещества *(по А.В. Лапо, 1987).*

1. *Энергетическая функция* — поглощение солнечной энергии и энергии при хемосинтезе, дальнейшая передача энергии по пищевой цепи.
2. *Газовая функция* — способность изменять и поддерживать определенный газовый состав среды обитания и атмосферы в целом.
3. *Окислительно-восстановительная функция* — интенсификация под влиянием живого вещества процессов окисления и восстановления.
4. *Концентрационная функция* — способность живых организмов накапливать в своем теле определенные химические элементы, поглощаемые из среды.
5. *Деструктивная функция* — разложение отмершей органики до простых неорганических соединений, химическое разложение горных пород, вовлечение образовавшихся минералов в биологический круговорот.
6. *Транспортная функция* — перенос веществ в вертикальном и горизонтальном направлениях.
7. *Средообразующая функция* — преобразование физико-химических параметров среды в условия, благоприятные для существования живых организмов.
8. *Информационная функция* — живые организмы и их сообщества накапливают определенную информацию, закрепляют ее в наследственных структурах и затем передают последующим поколениям.

Круговорот веществ и превращение энергии в биосфере. Растительные и животные организмы, находясь во взаимосвязи с неорганической средой, включаются в непрерывно происходящий в природе круговорот веществ и энергии.

Малый, или *биологический*, *круговорот* начинается с возникновения органического вещества в результате фотосинтеза или хемосинтеза, то есть образования живого вещества из неорганических соединений с использованием лучистой энергии Солнца или энергии химических реакций. В частности, растения (продуценты) извлекают из почвы в растворенном виде серу, фосфор, медь, цинк и другие элементы. Растительноядные животные (консументы I порядка) поглощают соединения этих элементов в виде пищи растительного происхождения, а хищники (консументы II порядка) в свою очередь питаются растительноядными животными. Останки животных и отмершие растения перерабатываются насекомыми, грибами, бактериями (редуцентами), превращаясь в минеральные и простейшие органические соединения, поступающие в почву и вновь потребляемые растениями.

Большой, или *геологический*, *круговорот* происходит на протяжении всего геологического развития Земли, вызывается солнечной энергией и проявляется в переносе воздушных масс, продуктов выветривания, воды,

растворенных минеральных соединений, загрязняющих веществ, в том числе радиоактивных.

В результате круговорота веществ в биосфере происходит непрерывная биогенная миграция элементов. Необходимые для жизни растений и животных химические элементы переходят из среды в организм. При разложении организмов эти элементы снова возвращаются в среду, откуда опять поступают в организм.

В биогенной миграции элементов принимают участие различные организмы, в том числе и человек.

В.И. Вернадский сформулировал три основных **биохимических принципа** эволюции биосферы.

Первый принцип — биогенная миграция химических элементов в биосфере стремится к своему максимальному проявлению.

Второй принцип — эволюция видов, приводящая к созданию форм жизни, устойчивых в биосфере, идет в направлении, увеличивающем проявление биогенной миграции атомов в биосфере.

Третий принцип — заселение планеты должно быть максимально возможным для всего живого вещества.

С появлением человека биосфера на определённой стадии своего развития преобразуется в сферу разума — **ноосферу** (от греч. νόος — разум и σφαῖρα — сфера, шар).

Термин "ноосфера" ввели французские ученые, философы Э. Леруа и П. Тейяр де Шарден в конце 20-х годов XX в., современную концепцию о ноосфере в 1930-1940 гг. создал В.И. Вернадский.

Ноосфера — это «мыслящая» оболочка, сфера разума, высшая стадия эволюции биосферы, связанная с возникновением и развитием в ней цивилизованного человека.

С развитием научно-технического прогресса, особенно во второй половине XX в., антропогенные воздействия на биосферу приобрели глобальный характер. Биосфера до определенного уровня способна к саморегуляции, что позволяет свести к минимуму негативные последствия деятельности человека. Но существует предел, когда биосфера уже не в состоянии поддерживать равновесие. Начинаются необратимые процессы, приводящие к экологическим катастрофам. С ними человечество уже столкнулось в ряде регионов планеты.

Человечество существенно изменило ход течения целого ряда процессов в биосфере, в том числе биохимического круговорота и миграции ряда элементов. В настоящее время происходит качественная и количественная перестройка всей биосферы планеты. Уже возник ряд сложнейших экологических проблем биосферы.

Экологические проблемы биосферы

- образование смога;
- загрязнение атмосферы токсическими веществами (оксиды углерода, серы, азота, фреоны, органические соединения свинца, углеводороды);
- кислотные дожди;
- разрушение озонового слоя;
- «парниковый эффект»;
- массовое уничтожение лесов;
- эрозия почв;
- снижение численности и гибель живых организмов, а также сужение их ареалов;
- загрязнение водоемов и сокращение их площадей;
- утилизация промышленных и сельскохозяйственных отходов;
- создание атомных электростанций и загрязнение среды радиоактивными отходами;
- истощение природных ресурсов;
- нерациональное использование минеральных удобрений;
- отравление почвы химическими средствами защиты растений;
- захоронение отходов.

Основными источниками загрязнения биосферы являются:

- производства по выработке электроэнергии;
- производства неорганических веществ и металлургии;
- промышленный органический синтез;
- транспорт;
- коммунально-бытовой сектор;
- сельское хозяйство.

Влияние антропогенного загрязнения окружающей среды на здоровье человека

Негативные факторы техносферы снижают качество среды обитания и оказывают влияние на здоровье человека. В настоящее время возникла проблема *экологической патологии*, как следствия физических, химических и биологических факторов, большая часть из которых антропогенного происхождения.

Экологическую патологию определяют появление новых необычных заболеваний, атипичность течения известных болезней, а также “омоложение” ряда заболеваний (сахарного диабета, гипертонической болезни, инфаркта миокарда и даже мозговых инсультов у детей). Примерами “новых” экологических болезней являются диоксиновый синдром (хлоракне, пигментация кожи, иммунодефицит); болезнь Минаматы (параличи, умственная отсталость вследствие поражения центральной нервной системы метилртутью, накопленной в морских продуктах питания);

общая иммунная депрессия — “химический СПИД”, вызываемый диоксинами, тяжелыми металлами, токсичными радикалами и др.

Большое количество новых факторов в окружающей среде, не свойственных биосфере вообще, обладают опасными для генетического аппарата свойствами, т. е. являются *мутагенами* (радиоактивные отходы, пестициды, формальдегиды, фенолы, многие растворители и красители, некоторые консерванты, ряд лекарственных препаратов (синтетические гормоны, цитостатики, некоторые антибиотики), иприт и др.).

Охрана окружающей среды и здоровья человека включает:

- разработку мер по предотвращению загрязнения среды;
- создание тест-систем для определения мутагенности химических соединений;
- применение препаратов, ослабляющих действие агрессивных факторов среды (антиоксидантов, интерферона и др.);
- организацию генетического мониторинга в популяциях человека.

5. ЭВОЛЮЦИОННОЕ УЧЕНИЕ

Развитие теории эволюционного учения

Эволюция (от лат. *evolution* – развёртывание, развитие) – необратимый процесс исторического развития органического мира, в основе которого лежит самовоспроизведение живого на всех уровнях организации.

Термин «*эволюция*» ввел в биологию швейцарский зоолог *Ш. Бонне* в XVIII в. для обозначения эмбрионального развития миниатюрного организма.

Первые эволюционные идеи высказывались еще античными учеными. *Аристотель* (384 - 322 гг. до н.э.) сформулировал принципы классификации животных, провёл сравнение различных животных по строению, заложил основы античной эмбриологии. Он считал, что живые организмы возникли в результате самозарождения из неживых тел.

К началу XVII в. значительно расширились знания о растительном и животном мире, поэтому потребовалось принять единую систему описания организмов.

Важный шаг к созданию системы классификации природы был сделан английским натуралистом *Д. Реем* (1627 – 1705). Он впервые дал определение вида как основной систематической единицы.

Первую классификацию растений и животных создал шведский ученый *К. Линней* (1707 – 1778), разделив их на виды, роды, отряды и классы. Он ввёл двойные латинские названия (видовое и родовое) – бинарную номенклатуру. К. Линней признавал реальность существования

видов в природе, но отрицал возможность их изменения и развития – *креационизм* (от лат. *creatio* – созидание).

Развитие биологии и естествознания в целом в конце XVIII в. – начале XIX в. дало предпосылки для формирования идеи об изменяемости живой природы.

Первая эволюционная концепция получила название *трансформизма* (от лат. *transformo* – превращаю, преобразую). Ее сторонники (*Ж. Л. Бюффон*, *Э. Жоффруа Сент-Илер*, *Э. Дарвин*, *М.В. Ломоносов*, *К.Ф. Вольф*, *П.С. Паллас* и др.) выдвинули идеи исторического развития живой природы во времени, происхождения современных видов растений и животных от далеких предков путем трансформации.

Впервые обосновал и четко сформулировал концепцию развития живой природы французский ученый *Ж. Б. Ламарк* (1744 – 1829). Он изложил свои взгляды на сущность и причины эволюции в труде «Философия зоологии» (1809). Согласно концепции Ламарка движущими силами эволюции являются прямое воздействие среды на организмы, стремление организмов к совершенствованию и наследование благоприобретенных признаков. Положения своей концепции он сформулировал в виде трех «законов» эволюции: 1) *прямого приспособления*, 2) *упражнения и неупражнения органов*, 3) *наследования благоприобретенных признаков*. По Ламарку, в результате эволюции возникают новые приспособления и происходят постепенные изменения в строении организмов.

Ламарк внес важный вклад в систематику животных. Он расположил их по принципу «от простого к сложному» и впервые в науке сделал вывод об усложнении организмов и их родственных связях.

Эволюционная концепция Ламарка стала значительным шагом вперед по сравнению с креационизмом, но он не сумел объяснить движущие силы эволюции и, прежде всего, механизм изменчивости видов.

Крупные открытия в естественных науках в середине XIX в. явились основой для создания *Ч. Дарвином* (1809 – 1882) эволюционного учения. Свои взгляды по теории эволюции он изложил в трудах: «Происхождение видов путём естественного отбора, или сохранение благоприятствуемых пород в борьбе за жизнь» (1859), «Изменение домашних животных и культурных растений» (1868), «Происхождение человека и половой отбор» (1871).

Согласно эволюционной теории Ч. Дарвина причинами эволюции видов в природе являются интенсивность размножения организмов и ограниченность природных ресурсов. Вследствие этого происходит *борьба за существование*. Наличие *наследственной изменчивости* и борьбы за существование ведет к *естественному отбору*. Результатом естественного отбора являются возникновение приспособленности организмов к среде обитания и образование новых видов.

Ч. Дарвин впервые сумел объяснить причины и движущие силы эволюции. Он сформулировал представления о борьбе за существование и естественном отборе.

В 40-х гг. XX в. на основе учения Ч. Дарвина и данных популяционной генетики трудами ученых из разных стран (*С.С. Четверикова, Н.И. Вавилова, А.С. Серебровского, А.Н. Северцова, И.И. Шмальгаузена, Ф.Г. Добжанского, Э. Майра, Дж. Хаксли, Дж. Симпсона* и др.) была создана ***Синтетическая Теория Эволюции*** (СТЭ), центральной частью которой является учение о микроэволюции.

Эволюционный процесс включает микроэволюцию и макроэволюцию.

Микроэволюция

Микроэволюция – эволюционные преобразования, протекающие внутри популяции и завершающиеся, как правило, образованием новых видов.

Элементарный эволюционный материал – мутации и рекомбинации.

Элементарная эволюционная единица – популяция.

Популяция (от лат. *populus* – население, народ) – это группа особей одного вида, длительное время обитающая на определенной территории, свободно скрещивающихся в течение большого числа поколений, и изолированная от других популяций того же вида.

Популяция распадается на отдельные локальные группы особей – *демы*, которые состоят из 20 – 30 *семейных групп*, каждая из которых включает 4 – 8 особей. Большинство свободных скрещиваний между особями популяции происходят внутри дема.

Популяция обладает рядом характеристик, важных для эволюции: ареал популяции, численность, плотность, возрастной состав, соотношение полов, генетическая структура популяции (частоты генов (аллелей) и генотипов).

Генетическая характеристика популяций включает понятия:

- *генетического разнообразия* (наличие в генофонде популяции различных вариантов одного гена – полиморфизм);
- *генетического единства* (обусловлено высоким уровнем панмиксии);
- *генетической стабильности*.

Генетическая стабильность популяции выражается в формулировке *закона Харди-Вайнберга*, который отражает равновесие частот генов и генотипов в панмиктической популяции: «В безгранично большой популяции в отсутствии мутаций, избирательной миграции организмов и давления естественного отбора, первоначальная частота аллелей остается неизменной из поколения в поколение».

Частоты аллелей (*А*) и (*а*) и соотношение генотипов (*АА, Аа, аа*) в популяции связаны между собой простым квадратичным уравнением (*уравнением Харди-Вайнберга*):

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1,$$ где

p – частота аллеля *А*; **q** – частота аллеля *а*; $\mathbf{p^2}$ – частота генотипа *АА*; **2pq** – частота генотипа *Аа*; $\mathbf{q^2}$ – частота генотипа *аа*.

Элементарное эволюционное явление – стойкое, направленное изменение генетической структуры популяции.

Элементарные факторы эволюции – силы, способные изменить генетическую структуру популяции.

Движущие силы (факторы) эволюции

- мутационный процесс и комбинативная изменчивость;
- популяционные волны;
- дрейф генов;
- миграция;
- изоляция;
- естественный отбор.

Мутационный процесс является поставщиком элементарного эволюционного материала – мутаций. Он носит случайный и ненаправленный характер. Мутационный процесс постоянно увеличивает генетическую гетерогенность популяций вследствие сохранения рецессивных мутаций в гетерозиготах. *С.С. Четвериков* (1880 – 1959), изучая природные популяции, показал, что рецессивные мутации в гетерозиготном состоянии составляют скрытый резерв изменчивости, который может быть использован естественным отбором при изменении условий существования.

Комбинативная изменчивость обеспечивает появление новых комбинаций генов в процессе мейоза и оплодотворения при половом размножении, а также при передаче генетической информации из клетки в клетку при половом процессе – конъюгации.

Популяционные волны, или ***«волны жизни»*** – это периодические и непериодические изменения численности особей популяции, возникающие в результате влияния факторов среды (*С.С. Четвериков*, 1905). Популяционные волны присущи всем видам живых организмов.

Классификация популяционных волн:

Периодические колебания численности короткоживущих организмов (характерны для большинства насекомых, однолетних растений, грибов и микроорганизмов).

Непериодические колебания численности, зависящие от благоприятных или неблагоприятных факторов окружающей среды (колебания численности хищник – жертва).

Вспышки численности видов в новых районах обитания, где отсутствуют их естественные враги (размножение кроликов в Австралии, вспышки численности леммингов в Арктике).

Резкие непериодические колебания численности, связанные с природными катастрофами (извержения вулканов, наводнения, засухи и т.д.).

Популяционные волны приводят не только к изменению численности, что, в свою очередь, изменяет характер скрещиваний, но и к случайным колебаниям частот генов, генотипов и мутаций в популяциях.

Дрейф генов (генетико-автоматические процессы) – случайный ненаправленный процесс колебания частот генов и генотипов в результате резкого сокращения численности популяции в определенный момент времени.

«*Эффект бутылочного горлышка*» – период, когда исходно большая популяция состоит из нескольких особей, дающих начало новой популяции в тех же условиях.

Дрейф генов не подвержен действию естественного отбора и увеличивает в популяции число гомозигот по отдельному гену.

Генофонд популяции обогащается не только за счет мутаций и комбинаций, но и благодаря ***миграции*** особей (передвижению особей из одних мест обитания в другие). Миграция животных, распределение пыльцы и семян растений, спор растений и грибов приводит к распространению в популяции мутаций или вновь возникших комбинаций генетического материала.

Перемещение небольшой группы особей за пределы исходной популяции может привести к появлению новой популяции со значительным генетическим однообразием – «*эффект основателя*» (англ. биолог *Э. Майр*, 1904).

Изоляция – существование любых барьеров, препятствующих свободному скрещиванию (панмиксии) или обмену генетическим материалом (конъюгации) между представителями популяции.

Выделяют две формы изоляции: *географическую* (*пространственную*) и *биологическую* (*репродуктивную*).

Географическая изоляция заключается в пространственном разобщении популяций благодаря особенностям ландшафта в пределах

ареала вида – *разделение барьерами* (водные преграды для «сухопутных» организмов, участки суши для видов-гидробионтов, чередование возвышенностей и равнин). Пространственная изоляция может происходить и в отсутствие видимых географических барьеров при ограничении «радиуса индивидуальной активности» – *разделение расстоянием*.

Биологическая изоляция основывается на биологических особенностях представителей популяции, подразделяется на несколько видов: экологическую, морфофункциональную, этологическую и генетическую.

При *экологической изоляции* скрещивание становится невозможным из-за различий в условиях обитания популяций, определяющих разные сроки размножения особей. Длительная экологическая изоляция способствует дивергенции популяций вплоть до образования новых видов.

Важным изолирующим механизмом, затрудняющим скрещивание близких видов, являются различия в строении и функционировании органов размножения – *морфофункциональная изоляция*. У растений такая форма изоляции возникает при приспособлении цветка к определенному виду опылителей.

Этологическая (поведенческая) изоляция связана с особенностями поведения самок и самцов во время размножения. Такой вид биологической изоляции существует у насекомых, рыб, птиц и млекопитающих. Сложный ритуал опознания брачного партнера генетически запрограммирован и практически полностью исключает возможность спаривания с особями другого вида.

Генетическая изоляция создает более жесткие барьеры скрещиваниям. Она заключается в несовместимости гамет, гибели зигот непосредственно после оплодотворения, стерильности или малой жизнеспособности гибридов.

В изолированной группе частоты аллелей окажутся иными, чем в большой популяции. Изоляция приводит к дрейфу генов, и также является пусковым моментом видообразования.

Естественный отбор – главный направляющий фактор эволюции – выживание наиболее приспособленных особей и оставление ими потомства. В основе действия естественного отбора лежит борьба за существование. Отбор организмов идет по фенотипам, но при этом отбираются генотипы.

Выделяют более *30* различных форм естественного отбора. Основных форм отбора в популяциях только три: движущий (направленный), стабилизирующий, дизруптивный (разрывающий).

Движущий отбор действует в изменяющихся условиях среды обитания, что приводит к изменению среднего значения признака в популяции в определенном направлении (в сторону усиления или ослабления), при этом происходит сдвиг нормы реакции признака. Представления о движущем отборе были сформулированы еще *Ч. Дарвином*.

Теорию *стабилизирующего отбора* разработал *И.И. Шмальгаузен* (1946). Эта форма отбора работает в стабильных условиях существования, способствует сохранению в популяции организмов со средними признаками, тогда как организмы с крайними признаками погибают, и приводит к сужению нормы реакции признака.

Дизруптивный отбор (от англ. *disrupt* – разрывающий) действует в условиях резкого изменения среды, благоприятствует крайним значениям признаков и направлен против средних форм, что ведет к установлению полиморфизма в пределах популяций. Популяция как бы «разрывается» по данному признаку на несколько фенотипических групп.

Творческая роль естественного отбора состоит в создании адаптаций, эволюционном преобразовании отдельных организмов и популяций и приводит к видообразованию. В человеческих популяциях отбор утратил функцию видообразования в результате смены биологических факторов исторического развития социальными. За ним сохранились функции стабилизации генофонда и поддержания наследственного разнообразия.

Видообразование

Процесс образования видов осуществляется в результате взаимодействия элементарных эволюционных факторов и является завершающим этапом микроэволюции.

Вид – это наименьшая и основная таксономическая единица – группа особей, обладающих общим происхождением, наследственным сходством морфофизиологических и биохимических особенностей, приспособленных к определенным условиям жизни, занимающих определенный ареал, способных скрещиваться между собой и давать плодовитое потомство.

Критерии вида – совокупность признаков, отличающих данный вид от другого: *морфологический*, *физиологический*, *биохимический*, *экологический*, *географический*, *этологический*, *генетический* (главный критерий вида). Генетический критерий определяет все остальные критерии вида, обеспечивает единство вида (кариотип, геном и генофонд), а также изоляцию одного вида от других, т. к. приводит к генетической изоляции, делает невозможным формирование плодовитого потомства в межвидовых скрещиваниях.

Видообразование – это направляемый естественным отбором процесс превращения генетически изолированных популяций в новые виды. Выделяют два пути видообразования: *аллопатрическое* и *симпатрическое*.

Аллопатрическое видообразование (от греч. *allos* – другой и *patris* – родина) происходит на основе *географической изоляции*. Новые виды формируются в пространственно удаленных популяциях одного вида и отличаются по морфофизиологическому критерию от вида-родоначальника. Этот путь видообразования медленный. Осуществляется путем: *1)* фрагментации ареала материнского вида; *2)* миграции.

Симпатрическое видообразование (от греч. *syn* – вместе и *patris* – родина) происходит на основе *экологической* и *генетической изоляции*. Новые виды возникают внутри одной популяции. Этот путь видообразования относительно быстрый и дает виды, близкие к исходному. Осуществляется путем: *1)* полиплоидии; *2)* гибридизации с последующим удвоением числа хромосом; *3)* хромосомных перестроек; *4)* сезонной изоляции.

С возникновением нового вида микроэволюция не прекращается. Она продолжается, приводя к возникновению других крупных надвидовых таксономических групп.

Макроэволюция

Макроэволюция – это процесс исторического развития надвидовых систематических групп (родов, семейств, отрядов, классов, типов, царств). Она происходит на протяжении сотен миллионов лет и поэтому недоступна для непосредственного наблюдения. Макроэволюция основана на процессах микроэволюции и заканчивается появлением человека и антропогенезом.

Доказательства макроэволюции основаны на данных:

- палеонтологии;
- биогеографии;
- сравнительной анатомии;
- эмбриологии;
- генетики;
- молекулярной биологии;
- биохимии.

Формы эволюции

Филетическая эволюция (от греч. *phyle* – род, племя) характеризуется последовательным изменением исходного вида через ряд промежуточных видов без образования боковых ветвей под действием движущего отбора. Возникает непрерывный ряд таксонов, каждый из которых является потомком предыдущего и предком последующего. Примером филетической эволюции служит появление современной лошади из последовательного ряда древних представителей одного рода.

Дивергентная эволюция – форма эволюции, в результате которой под действием дизруптивного отбора происходит расхождение признаков среди групп организмов, возникающих от общего предка (*принцип монофилии*), обитающих в разных условиях окружающей среды. Термин дивергенция был введен Ч. Дарвином. При дивергенции образуются *гомологичные органы* – органы, имеющие сходное строение и общее происхождение, но выполняющие разные функции (слуховые косточки среднего уха костной

рыбы, пресмыкающегося и млекопитающего). Дивергенция приводит к многообразию видов, родов, семейств и т. д.

Конвергентная эволюция (от лат. *convergo* – приближаюсь, схожусь) – независимое развитие сходных признаков у неродственных групп организмов, обитающих в одинаковых условиях среды, под действием движущего отбора. Термин конвергенция был предложен Ч. Дарвином. При конвергенции развиваются *аналогичные органы* – это морфологически сходные органы, выполняющие одинаковые функции, но имеющие разное происхождение (крылья бабочки и птицы, усики винограда и гороха).

Параллельная эволюция (от греч. *parallelos* – идущий рядом) – независимое развитие сходных признаков у генетически близких организмов, сформировавшихся в результате дивергенции от общего предка, в одинаковых условиях среды.

Путем параллельной эволюции развились обтекаемая форма тела, ласты у водных млекопитающих (морских котиков, тюленей, моржей).

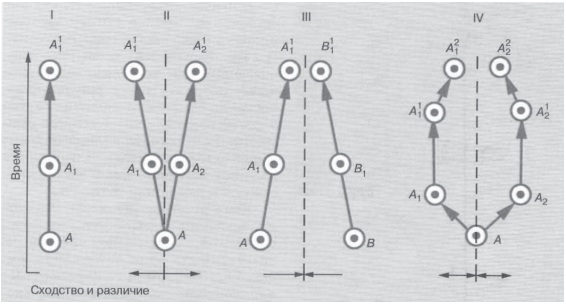


Рис. Схема форм эволюции: I – филетическая, II – дивергентная, III – конвергентная, IV – параллельная (буквы обозначают систематические группы).

Биологический прогресс и биологический регресс

Большой вклад в изучение макроэволюции внес *А.Н. Северцов*, он сформулировал понятия биологического прогресса и биологического регресса.

Биологический прогресс (от лат. *progressus* – движение вперед) – эволюционный успех в развитии группы организмов, приводящий к повышению численности особей, расширению ареала, увеличению количества и разнообразия дочерних групп.

В настоящее время в состоянии биологического прогресса находятся покрытосеменные растения, насекомые, брюхоногие моллюски, костные рыбы, птицы и плацентарные млекопитающие.

Биологический регресс (от лат. *regressus* – движение назад) – эволюционный упадок в развитии группы организмов, приводящий к сокращению численности особей, сужению ареала, уменьшению количества и разнообразия дочерних групп. Биологический регресс может привести к вымиранию группы. В прошлые эпохи исчезли древовидные плауны и хвощи, саблезубый тигр, гигантский ленивец. Из ныне живущих организмов в состоянии биологического регресса находятся реликты (гинкго, саговники, древовидные папоротники, кистеперые рыбы, первозвери).

Пути достижения биологического прогресса

Ароморфоз (от греч. *airo* – поднимаю, *morphe* – форма), или ***морфофизиологический прогресс***, – крупные изменения в строении и функциях организмов, сопровождающиеся повышением общего уровня организации. Приспособления, возникающие в результате ароморфозов, приводят к расширению адаптивных возможностей организмов.

Примерами ароморфозов являются: образование двух кругов кровообращения у птиц и млекопитающих; развитие у них же теплокровности; появление многоклеточности и полового процесса; появление цветка, плода и др.

Идиоадаптация (от греч. *idios* – особенность и лат. *adaptatio* – приспособление) – приспособления организмов к данным условиям обитания, не изменяющие общего уровня их организации. В результате идиоадаптаций происходит расхождение признаков у организмов, формируются гомологичные органы, образуются более мелкие таксоны.

Идиоадаптация хорошо выражена у придонных животных (скатов), у которых произошло уплощение тела в процессе эволюции в связи с увеличением давления воды. У покрытосеменных растений в результате идиоадаптаций появились различные типы цветков, приспособленных к опылению ветром, насекомыми.

Общая дегенерация (от лат. *degenero* – вырождаюсь), или ***морфофизиологический регресс,*** – упрощение организации и образа жизни организмов, сопровождающееся утратой ряда органов или систем органов. Общая дегенерация наблюдается у организмов перешедших к неподвижному или паразитическому образу жизни (редукция органов чувств и пищеварительной системы у паразитических ленточных червей; атрофия корней и листьев у повилики).

Ценогенез – полезные приспособления, которые развиваются в эмбриональный период, а затем исчезают и не изменяют тип организации взрослого организма (появление плаценты у млекопитающих).

Основные направления эволюции

Аллогенез – развитие группы организмов внутри одной адаптивной зоны с возникновением большого числа близких форм, различающихся частными приспособлениями к каким-либо узким условиям среды, но общий уровень организации остается прежним. *Адаптивная зона* – совокупность экологических ниш, сходных по степени давления среды на организм. Приспособительные изменения, приводящие к развитию по типу аллогенеза, – *идиоадаптации*

Арогенез – эволюция группы организмов с выходом в другую адаптивную зону в результате приобретения каких-то принципиально новых приспособлений, повышающих уровень организации. Приспособительные изменения, приводящие к эволюции по типу арогенеза, – *ароморфозы*.

Катагенез (морфофизиологический регресс) – особый путь эволюции, связанный с проникновением организмов в более простую среду обитания и резким упрощением строения и образа жизни. Приспособительные изменения, приводящие к эволюции по типу морфофизиологического регресса, – *дегенерация*.

Для эволюции в целом характерны определенные *закономерности* или *правила*: направленность, необратимость, происхождение новых групп от неспециализированных предков, прогрессирующая специализация групп, адаптивная радиация, чередование главных направлений, неравномерность, ускорение темпов и неограниченность.

6. ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА (АНТРОПОГЕНЕЗ)

Антропогенез (греч. *anthropos* – человек, *genesis* – происхождение, возникновение) — это процесс происхождения и эволюции человека, становление его как вида в процессе формирования общества.

Теории происхождения человека

1. *Теологическая теория* (божественное происхождение человека).
2. *Космическая теория* (предки современных людей прилетели или были заброшены на Землю из космоса).
3. *Эволюционная теория* (человек – продукт естественного отбора в процессе эволюции).

Основы научных теорий происхождения человека были заложены еще учеными античного мира. *Аристотель* признавал отдаленное родство человека с животными и относил его в своей систематике к группе «животные с кровью».

Впервые научное описание вида *Человек разумный* (Homo sapiens) дал *К. Линней*. Ученый поместил человека вместе с обезьянами, ленивцами и летучими мышами в один отряд Приматы, но он не предполагал его родства с животными.

Ж.Б. Ламарк предложил первую антропогенную гипотезу происхождения человека. Он допускал происхождение человека от древних человекообразных обезьян в результате перехода к прямохождению. Стадный образ жизни первобытных людей способствовал развитию речи.

Значительным событием в понимании истории человека как вида стала книга *Ч. Дарвина* «Происхождение человека и половой отбор» (1871). Опираясь на данные сравнительной анатомии, эмбриологии, а также на результаты палеонтологических находок, он установил, что современный человек представляет последнее высокоорганизованное звено в цепи развития живых существ и имеет общих далеких предков с современными человекообразными обезьянами.

Ч. Дарвин собрал огромный материал, доказывающий естественное происхождение человека от животных предков, но не сумел раскрыть ведущего фактора в эволюции человека. Эта заслуга принадлежит немецкому философу *Ф. Энгельсу* (1820 – 1895), который доказал, что основным фактором развития человека является присущая только ему *трудовая деятельность*. Основные положения трудовой теории он изложил в статье «Роль труда в процессе превращения обезьяны в человека».

Место человека в системе животного мира

Царство Животные (Animalia)
Подцарство Многоклеточные (Eumetazoa)
Тип Хордовые (Chordata)
Подтип Позвоночные (Vertebrata)
Класс Млекопитающие (Mammalia)
Подкласс Плацентарные (Eutheria)
Отряд Приматы (Primates)
Семейство Люди (Hominidae)
Род Человек (Homo)
Вид Человек разумный (Homo sapiens)
Подвид Человек разумный разумный (Homo sapiens sapiens)

Сходство человека и человекообразных обезьян

- сходная структура мозгового и лицевого черепа;
- хорошо развитые лобные доли головного мозга;
- большое число извилин коры больших полушарий;
- ногти на пальцах;
- большой палец верхней конечности противопоставлен остальным;

- наличие аппендикса;
- исчезновение хвостового отдела позвоночника;
- одинаковые группы крови (АВО) и резус-фактор;
- восприимчивы ко многим общим болезням (грипп, СПИД, оспа и др.).

Биохимические доказательства близости человека и обезьян

- белок-альбумин в сыворотке крови очень сходен у человека и шимпанзе;
- аминокислотная последовательность в гемоглобине крови у человека и шимпанзе одинаковая;
- молекула гормона соматотропина одинакова у человека и обезьян.

Молекулярно-генетические и цитогенетические доказательства близости человека и обезьян

- степень гибридизации ДНК человека и шимпанзе равна 99 %;
- кариотип человекообразных обезьян отличается по количеству хромосом от кариотипа человека на одну пару (23 пары хромосом у человека и 24 пары у шимпанзе);
- в хромосомах 5-й пары шимпанзе и человека имеется инвертированный перицентрический участок;
- дифференцированная окраска хромосом выявила, что имеется 13 пар идентичных хромосом в кариотипах человека и шимпанзе.

Отличия человека от животных

1. истинное прямохождение;
2. широкий таз;
3. плоская грудная клетка;
4. резкие изгибы позвоночника;
5. сводчатая стопа;
6. гибкая кисть руки;
7. преобладание мозгового отдела черепа над лицевым;
8. развитый головной мозг;
9. речь;
10. сознание и абстрактное мышление;
11. систематическое изготовление орудий труда.

Предковые формы понгид и гоминид

Дриопитек (Dryopithecus) – общий предок человека и человекообразных обезьян, обитавший 30 – 25 млн. лет назад в третичном периоде на территории Западной, Восточной Африки и Южной Азии.

Долгое время считали, что предками человека были азиатские представители дриопитеков – *рамапитек* и *сивапитек*, остатки которых найдены в Индии. С 1983 г. на основании детального изучения черепа рамапитека считают предковой формой *орангутана*. Сейчас более вероятным предком человека считается *кениапитек*, существовавший около 14 – 12 млн. лет назад, остатки которого нашел английский антрополог *Л. Лики* в Кении в 1968 г. Объем мозга кениапитека достигал 350 – 380 см³.

Дриопитеки обитали на границе леса и саванны, где и могло произойти их разделение на понгид и гоминид. Понгиды продолжали жить на деревьях, а гоминиды перешли к прямохождению.

Из семейства Гоминиды выделилась эволюционная ветвь, давшая начало предшественникам человека (австралопитекам).

Стадии антропогенеза

В становлении человека как вида выделяют 4 стадии: 1) предшественника человека (протоантропа); 2) древнейшего человека (архантропа); 3) древнего человека (палеоантропа); 4) современного человека (неоантропа).

Стадия протоантропа – предшественника человека. Стадии протоантропа соответствуют многочисленные вымершие виды *австралопитеков*, существовавшие около 5,5 – 1,8 млн. лет назад.

Древнейшая предковая форма *Австралопитек афарский* (Australopithecus afarensis) обнаружена в Восточной Африке (4,0 – 2,5 млн. лет). Наиболее известны находки из местности Хадар в пустыне Афар (Танзания), в том числе скелет, получивший прозвище «Люси». В противоположность очень прогрессивному строению тела, строение черепа было очень примитивным. Мозг маленький около 350 – 500 см³, челюсти большие, сильно выступающие вперед.

Австралопитек африканский (Australopithecus africanus) был найден в 1924 г. в пустыне Калахари в Южной Африке (3,5 – 2,4 млн. лет). Южноафриканские австралопитеки примитивнее восточноафриканских. Судя по костям конечностей и таза, они были полностью прямоходящими, но проводили немало времени на деревьях. Они имели объем мозга около 450 см³, рост 1 – 1,5 м, а вес 20 – 45 кг.

Некоторые исследователи полагают, что A. afarensis является предковой формой для других видов австралопитеков и для более прогрессивного вида Homo habilis.

Человек умелый (Homo habilis) появился в Африке 2,5 – 1,5 млн. лет назад, имел объем мозга 650 – 700 см³, рост 120 – 130 см, строение таза свидетельствует о его прямохождении. Жили представители этого вида гоминид в пещерах, изготовляли примитивные орудия из гальки, занимались собирательством плодов и семян, охотились на мелких животных. Именно

Человек умелый был непосредственным предшественником человека, а остальные виды австралопитеков явились тупиковыми ветвями эволюционного древа гоминид.

Стадия архантропа – древнейшего человека. К стадии архантропа относят многочисленные находки ископаемых древнейших людей (*питекантроп*, найденный на о. Ява в 1892 г.; *синантроп*, обнаруженный в пещере около Пекина в 1927 г.), которых ученые объединяют видовым названием *Человек прямоходящий (Homo erectus)*. Это промежуточное звено между человеком и обезьяной.

Человек прямоходящий существовал от 1,9 млн. до 500 тыс. лет назад на территории Европы, Азии и Африки. Объем мозга у него достигал 800 – 1200 $см^3$; рост 165 – 170 см; постоянное прямохождение; покатый лоб; огромные челюсти; нависающие надбровные дуги; подбородочный выступ отсутствовал. Человек прямоходящий изготовлял примитивные каменные орудия труда; овладел огнем; охотился на животных; у него предположительно впервые возникла речь.

Эволюция архантропов осуществлялась еще под преимущественным влиянием биологических факторов.

Стадия палеоантропа – древнего человека. Стадии палеоантропа соответствует *неандерталец*, ископаемые остатки которого найдены в долине р. Неандерталь в Германии в 1856 г. Они были широко расселены в Европе, Африке и Азии. Неандертальцы жили в ледниковую эпоху от 250 до 35 тыс. лет назад в пещерах группами по 50 – 100 человек. Они изготавливали разнообразные каменные орудия труда; коллективно охотились; широко использовали огонь.

Для неандертальцев характерны: небольшой рост (155-165 см); низкий скошенный лоб; большой надглазничный валик; объем мозга 1200 – 1400 $см^3$; слаборазвитый подбородочный выступ, что указывает на зачаточную речь.

На данном этапе антропогенеза наряду с биологическими факторами эволюции начинают действовать социальные факторы (объединение усилий особей в процессе труда, охоты и защиты, передача накопленного опыта следующим поколениям, развитие интеллекта и др.).

Стадия неоантропа – современного человека. К стадии неоантропа относят как ископаемые формы человека современного типа *(Homo sapiens fossilis)*, так и ныне живущих людей *(Homo sapiens sapiens)*.

Ископаемые остатки человека современного типа впервые были найдены в 1868 г. в гроте Кро-Маньон (Франция), поэтому он был назван *кроманьонцем*.

Появились ископаемые неоантропы 40 – 35 тыс. лет назад и по физическому строению практически не отличались от современных людей. Объем мозга у них достигал 1400 – 1600 $см^3$; наиболее развиты были лобные

доли головного мозга, ответственные за речь и мышление; мозговая часть черепа преобладала над лицевой; сплошной надглазничный валик отсутствовал; нижняя челюсть заканчивалась подбородочным выступом, что указывает на хорошее развитие речевого аппарата.

Жили ископаемые неоантропы в естественных укрытиях или строили жилища из стволов деревьев, шкур животных. Улучшилась техника изготовления орудий труда. Ископаемые неоантропы были искусными охотниками. Резкое уменьшение численности промысловых видов животных способствовало началу *неолитической революции* (одомашниванию животных и окультуриванию растений). Появилось первобытное искусство. Биологические факторы в антропогенезе уступают место социальным.

Факторы антропогенеза

Биологические факторы
- наследственная изменчивость;
- популяционные волны;
- изоляция;
- дрейф генов;
- естественный отбор.

Социальные факторы
- трудовая деятельность;
- общественный образ жизни;
- речь;
- мышление;
- культура.

Роль биологических и социальных факторов на разных этапах антропогенеза была неодинаковой. На начальных этапах становления человека (древнейшие и древние люди) основную роль играли биологические факторы. У первых современных людей роль биологических факторов эволюции значительно снизилась, а роль социальных факторов возросла.

Расы человека

Человеческие расы (франц., ед.ч. *race* – род, порода, племя) – это исторически сложившиеся территориальные общности людей, обладающие единством происхождения и сходством морфофизиологических признаков.

Человечество в настоящее время представлено одним видом Homo sapiens (Человек разумный). Однако этот вид неоднороден, он полиморфный и состоит из трех основных больших рас:
- *европеоидной* (евро-азиатской);
- *монголоидной* (азиатско-американской);
- *негроидной* (австрало-негроидной, или экваториальной).

Внутри каждой большой расы выделяют *малые расы* или *подрасы*. Между большими расами существуют *переходные расы*.

Процесс возникновения и становления человеческих рас называют *расогенезом*. Он начался на стадии палеоантропа (около 92 – 90 тыс. лет назад), когда древние люди начали расселяться по планете.

Человеческие расы возникли в результате действия различных эволюционных факторов. С помощью естественного отбора в популяциях людей сохранились и распространились адаптивные признаки, повышающие их жизнеспособность в определенных климатических условиях.

Всем представителям рас свойственны признаки вида Человек разумный. Различия между расами касаются только второстепенных невидовых признаков (цвета кожи, формы носа, губ, глаз и др.). В местах совместного проживания представителей разных рас происходит их смешение. Жизнеспособность потомков от таких межрасовых скрещиваний (*метисов*) доказывает отсутствие генетической изоляции между расами и единство их как одного вида. Все расы в биологическом и психологическом отношениях равноценны.

Рекомендуемая литература

1. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика: в 3-х томах. – М.: Мир, 1986-1987.
2. Альбертс Б. и др. Молекулярная биология клетки. 1994.
3. Биология: в 2-х книгах / В.Н. Ярыгин и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
4. Биология: руководство к лабораторным занятиям / под ред. О.Б. Гигани. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
5. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
6. Генетика/ Под ред. Иванова В.И. – М.:ИКЦ «Академкнига», 2006.
7. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 2003.
8. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. – Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та: Сиб. унив.изд-во, 2002.
9. Льюин Б. Гены. – М.: Бином, 2011.
10. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. – М.:ООО «Медицинское информационное агенство», 2003.
11. Пехов А.П. Биология с основами экологии. – СПб.: Лань, 2004.
12. Сингер М., Берг П., Гены и геномы. – М.: Мир, 1998.
13. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: в 3-х томах. – М.: Мир, 1989, 1990.
14. Щипков В.П., Кривошеина Г.Н. Общая и медицинская генетика. – М.: Академия, 2003.

Учебное издание

М.М. Азова
О.Б. Гигани
О.О. Гигани
Е.М. Желудова

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Издание подготовлено в авторской редакции

Технический редактор *Н.А. Ясько*

Подписано в печать 28.07.16 г. Формат 60×90/16. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 7,75. Тираж 500 экз. Заказ 1000

Российский университет дружбы народов
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

Типография РУДН
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, тел. +7 (495) 952-04-41