#### Кировский физико-математический лицей

#### Реферат

по биологии

Медицинская генетика

Составил

Сухих Константин

10а класс

Проверила

Лусникова Н. А.

Киров, 1999

Введение. 3

§1. Генетика и этапы её развития. 4

§2. Клонирование и генная инженерия. 10

§3. Причины генных мутаций. 15

§4. Генетика пола. 16

§4.1. Соотношение полов. 18

§4.2. Наследование, ограниченное и контролируемое полом. 19

§4.3. Предопределение пола у человека. 20

§5. Диагностика генетических болезней. 23

§5.1. Методы дородовой диагностики 23

§5.2. Степень риска 26

§5.3. Аутосомные нарушения 26

§5.4. Нарушения, сцепленные с Х-хромосомой. 27

§6. Генетические болезни. 29

§7. Генная терапия. 33

§8. Методы исследования наследственности человека. 36

§8.1. Генеалогический метод. 36

§8.2. Близнецовый метод. 38

§8.2. Цитогенетический метод. 38

§8.3. Биохимические методы 38

Заключение. 39

Краткий словарь терминов. 40

Список используемой литературы. 45

# ***Введение.***

Если век 19-й по праву вошел в историю мировой цивилизации как Век Физики, то стремительно завершающемуся веку 20-му, в котором нам счастливилось жить, по всей вероятности, уготовано место Века Биологии, а может быть, и Века Генетики.

Действительно, за неполных 100 лет после вторичного открытия законов Г. Менделя генетика прошла триумфальный путь от натурфилосовского понимания законов наследственности и изменчивости через экспериментальное накопление фактов формальной генетики к молекулярно-биологическому пониманию сущности гена, его структуры и функции. От теоретических построений о гене как абстрактной единице наследственности - к пониманию его материальной природы как фрагмента молекулы ДНК, кодирующего аминокислотную структуру белка, до клонирования индивидуальных генов, создания подробных генетических карт человека, животных, идентификации генов, мутации которых сопряжены с тяжелыми наследственными недугами, разработки методов биотехнологии и генной инженерии, позволяющих направленно получать организмы с заданными наследственными признаками, а также проводить направленную коррекцию мутантных генов человека, т.е. генотерапию наследственных заболеваний. Молекулярная генетика значительно углубила наши представления о сущности жизни, эволюции живой природы, структурно-функциональных механизмов регуляции индивидуального развития. Благодаря ее успехам начато решение глобальных проблем человечества, связанных с охраной его генофонда.

# ***§1. Генетика и этапы её развития.***

 Итак, что такое генетика? Генетика – это наука о наследственности и изменчивости организмов, она раскрывает сущность того, каким образом каждая живая форма воспроизводит себя в следующем поколении, и как в этих условиях возникают наследственные изменения, которые передаются потомкам, участвуя в процессах эволюции и селекции. Наследственность и изменчивость – это две стороны одних и тех же основных жизненных процессов. В противоположности наследственности и изменчивости заключена диалектика живого.

В настоящее время она является фундаментом новых методов селекции, познания биологических основ человека и современной теории эволюции. Больших успехов добились молекулярная генетика, цитогенетика, популяционная генетика и др.

 В начале развития генетики как науки ее целью было выявление общих законов передачи признаков от одного поколения другому. Затем перед генетикой встала новая задача - выявить механизмы, лежащие в основе этих законов, и связать их с микроструктурами клетки. Далее возник вопрос: как и каким образом физико-химические свойства наследственного вещества и содержащаяся в нем генетическая информация могут перевоплощаться в признаки развивающегося организма? Генетика классическая породила генетику молекулярную. Содержащаяся в оплодотворенном яйце генетическая информация охватывает весь комплекс признаков и особенностей, которые организм проявляет в течение всего онтогенеза, т.е. от момента оплодотвореня до смерти. Этими сложными биохимическими процессами, лежащими в основе развития всех признаков морфологических, физиологических и любых других, вплоть до поведенческих, занимается другая отрасль генетики - феногенетика. Как организм не может существовать вне окружающей среды, так и формирование его признаков в результате активности наследственного вещества происходит в строго определенных условиях, и каждый признак зависит не только от наследственного фона, но и от условий, в которых он развивается. исследования взаимосвязей наследственного вещества и окружающей среды является чрезвычайно важной проблемой феногенетики.

Генетика изучает явления наследственности и изменчивости на различном уровне организации живой материи; молекулярная генетика исследует ее на молекулярном уровне, другие отрасли генетики занимаются этими проблемами на уровне клетки, организма и ,наконец, на уровне коллектива особей, населяющих общую территорию, принадлежащих к одному виду, объединенных потенциальной возможностью обмена наследственными факторами и действием отбора. Последнее - задача популяционной генетики.

Каждая из этих отраслей генетики имеет свои методы исследований и цели, хотя все они взаимосвязаны. Если феногенетика доводит развитие какого-либо признака в организме до уровня молекулярных изменений, то и популяционная генетика сводит генетические изменения, которым подвергается популяция, к молекулярным изменениям наследственного вещества под действием мутаций и отбора.

В начале своего развития генетика была изолирована от других наук. Эта изоляция, однако, была быстро преодолена.

Для исследования природы явлений наследственности и изменчивости генетические методы сочетались с методами цитологии, физики, химии, математики, биохимии, иммунологии и ряда других наук. Было показано, что материальной основой наследственности и изменчивости при их специфике для разных категорий системы организмов в принципе едины для всего живого: человека, животных, растений, микроорганизмов и вирусов.

 На рубеже 18-19 веков были сделаны первые попытки верно оценить наследование ряда патологий у людей. Мопертьи в 1750 году описал, что полидактилия может передаваться по аутосомнодоминантному типу любым из родителей. Причем сделанные выводы предвосхитили идеи Грегора Менделя. Адамс в “Трактате о предполагаемых наследственных свойствах болезней” сделал следующие заключения о наличии “семейных” (рецессивных) и “наследуемых” (доминантных) факторов у человека: отметил проявления семейных заболеваний у близких родственников и др., руководствуясь которыми можно было прогнозировать появление некоторых болезней у родственников.

 В начале 19-го века были выявлены некоторые закономерности наследования гемофилии при исследовании ряда родословных, в которых встречались лица, страдающие этой болезнью. Об опасности этой болезни при обряде обрезания у новорожденных указывалась ещё в Талмуде: “Женщины в таких семьях передают эту склонность от отцов к своим детям, даже когда они замужем за мужчинами из других семей, не подверженных кровотечениям…”

 В 1865 г. Ф. Гальтон предположил, что способности человека зависят от наследственных факторов. В 1889 г. он предложил изучать влияние качеств, которые могут улучшить здоровье человека. В дальнейшем его идеи способствовали развитию евгеники. Он разработал генеалогический и близнецовый методы исследований человека.

 Описание наследования дальтонизма (сцепленное с полом, рецессивное наследование) приведено офтальмологом Горнером (Швейцария, 1876).

 О. Гертвиг в 1875 г. описал процесс оплодотворения. А. Вейсман указал, что носителями наследственных свойств являются ядра клеток, лежащих в основе процессов роста и размножения клеток у человека. В 1882 г. Э. Ван Беден показал, что в половых клетках число хромосом в два раза меньше, чем в соматических. При оплодотворении число хромосом увеличивается вдвое. Термин “хромосомы” был предложен В. Вальдеером в 1888 г. для обозначения постоянных элементов ядра клетки.

 Законы наследования моно-, ди- и полигенных признаков, установленные Г. Менделем в 1865 г., определили развитие генетики как науки на весь последующий период.

 Официальной датой рождения генетики принято считать весну 1900 г., когда независимо друг от друга Г. де Фриз (Голландия), Корренс Германия), Чермак (Австрия) переоткрыли законы Менделя, что дало толчок к развитию генетических исследований.

 В 1910 г. Т. Морганом и его сотрудниками была показана роль хромосом в наследственности и установлены законы сцепленного наследования, которые вместе с законами независимого Г. Менделя составляют фундамент классическом генетики.

 Работы А. С. Серебровского по антропогенетике (1922 – 1929) способствовали становлению медико-генетического института, который был создан в 20-х годах под руководством профессора С. Г. Левита.

 В 1924 году Г. А. Левитский применил термин “кариотип” для обозначения ядерных особенностей организма. Термин “идиограмма” (типичный для вида состав ядра) был предложен С. Г. Навашиным, но распространения не получил. Лишь после уточнения Левитским в 1931 году идиограмма стала предполагать графическое изображение совокупности признаков хромосом (диаграммно-схематическое изображение).

 Часть работ по генетике человека публиковалась тогда в популярном журнале “*Annals of Eugenics*”. После окончания второй мировой войны он стал называться “*The Journal of Human Genetics*”. С тех пор развитие генетики человека шло в других направлениях:

* изучение наследования патологий;
* изучение факторов возникновения и распространения таких болезней, как диабет, злокачественные опухоли, шизофрения.

На основании родословных А. С. Пушкина, С. Рахманинова, Л. Н. Толстого, А. М. Горького, П. И. Чайковского изучали наследование одаренности известные генетики Н. К. Кольцов и Ю. А. Филипченко. Филипченко опубликовал цикл работ по наследственности человека и евгенике. В 1921 г. Ю. А. Филипченко организовал бюро по евгенике при Российской Академии наук, впоследствии реорганизованное в лабораторию генетики, ставшую в 1933 г. институтом генетики, который возглавил Н. И. Вавилов.

Клинико-генеалогический метод получил дальнейшее развитие в работах С. Н. Давиденкова, который анализировал различные клинические формы (полиморфизм) и особенности течения болезней течения болезней нервной системы.

В 1925 году выходит в свет книга “Наследственные болезни нервной системы”, положившая начало почти тридцатилетней тематике исследований известного клинициста-генетика С. Н. Давиденкова. По существу, он первый отчётливо сформулировал принцип генетической гетерогенности наследственных болезней. “Единая” миопатия распалась на семь форм. Давиденков высказал идею о необходимости создания каталогов генов для классификации наследственных патологий.

В конце 20-х начале 30-х годов в нашей стране начался кризис генетики, которая была объявлена “лженаукой”. Отечественные ученые-генетики не смогли продолжать в течение многих лет научные исследования практически по всем направлениям генетики и в смежных с ней биологических дисциплинах. Трагические последствия августовской сессии ВАСХНИЛ 1948 года нанесли огромный вред теоретическим и практическим достижениям генетики в нашей стране, утвердив антинаучные идеи Т. Д. Лысенко. Был нанесен непоправимый вред подготовке биологов и медиков. Лишь только с 50-х годов в нашей стране началось восстановление генетических направлений исследований.

1941 год – обнаружена несовместимость крови по резус-фактору у матери и плода. В этот период была заложена основа биохимической генетики Бидлом и Тейтемом.

Молекулярная биология как самостоятельная наука сформировалась к 1953 году, когда трое ученых Френсис Крик, Джеймс Уотсон и Морис Уилкинс описали модель строения ДНК.

Эллисон (1954) получил доказательство о роли инфекционных болезней в формировании генофонда человека, установив связь между малярией и частотой гена серповидноклеточности среди населения Западной Африки.

До 1956 года считалось, что диплоидный набор человека имеет 48 хромосом, но Тио и Леван установили, что в клетках человека содержится 46 хромосом.

В. М. Ингрэм в 1957 году показал, что отличия между нормальным гемоглобином и серповидноклеточным у человека определяется только заменой глутамина на валин в шестом положении – цепи гемоглобина человека.

В 1959 году Лежен установил причину возникновения синдрома Дауна, связанного с трисомией по 21 хромосоме. Джекобс и Стронг, а также Форд с сотрудниками обнаружили моносомию и трисомию по X-хромосоме (XO и XXY) при синдроме Тернера и Клайнфельтера, соответственно. В том же году была установлена роль Y-хромосомы в определении пола у человека.

В 1960 году Мурхед с сотрудниками разработал метод культивирования лимфоцитов периферической крови с целью получения метафазных хромосом человека. Патау и Эдвардс описали две аутосомные трисомии, позже идентифицированные, как 13 и 18. Ноуэлл и Хангерфорд показали роль хромосомных мутаций при развитии злокачественного заболевания у человека. Они описали “филадельфийскую хромосому” при злокачественном миелолейкозе. Методы дифференциального окрашивания хромосом, позволившие идентифицировать все хромосомы человека, были разработаны к 1970 году.

В 1961 году была высказана гипотеза Лайон об инактивации одной из X-хромосом в кариотипе женщин.

Обширные исследования в области изучения полиморфизма наследственных болезней человека выполнены Мак-Кьюсиком. Им был составлен подробный каталог генов в 1966 году, который впоследствии неоднократно переиздавался с дополнениями.

А. Баев (1967) расшифровал последовательность нуклеотидов т-РНК (t-RNA). Л. Зилбергом (1968) была предложена вирусно-генетическая теория возникновения рака.

1972 год – формируется новое направление в молекулярной биологии – генетическая инженерия. В этом году в лаборатории Берга (США) была получена рекомбинация ДНК. На базе исследований этого направления возникла “индустрия ДНК”. С помощью генной инженерии сконструированы искусственные гены инсулина, соматотропина, интерферона.

В середине 70-х годов были открыты транспозоны советским ученым Г.Георгиевым с помощью методов молекулярной генетики, гипотеза о существовании которых была ранее предложена Б Маклинток.

Важнейшим достижением последнего времени является определение числа генов у человека и составление генетических карт хромосом, а также выяснение причин мутирования генов.

В настоящее время нет такой отрасли биологии, которая могла бы развиваться, не учитывая и не используя данных генетических исследований. Это относится в равной мере к экологии, систематике, зоопсихологии, эмбриологии, эволюции и др.

Показательна связь генетики с эмбриологией. Эмбриолог следит за изменениями, происходящим в зародыше, ищет причины этих изменений. Бросается в глаза постепенная дифференциация развивающегося зародыша. Возникает вопрос: каким же образом наследственное вещество, одинаковое во всех клетках зародыша, по крайней мере, первоначально, является причиной того, что в дальнейшем развитии появляются все большие и большие различия между отдельными группами клеток. Эмбриолог сталкивается снова

с генетической проблемой, и неудивительно поэтому, что исследования эмбриологов посвящаются этим основным проблемам связи между эмбриологией и генетикой.

Итак, можно выделить несколько основных направлений в развитии генетики:

 - генетика онтогенеза;

- генетика человека;

- генетика растений;

- генетика животных;

- генетика микроорганизмов;

- генетика популяций;

- генетика и экология;

- генетика и эволюция;

- генетика медицинская;

- генетика и радиация;

- генетика адаптаций и др.

Генетика человека не только использует достижения, полученные в исследованиях на других организмах, но и сама обогащает наши теоретические познания. Выбор нового объекта или применение новых методов, вызывающих расцвет генетики, каждый раз лишь на короткое время, сменяется периодом стабилизации, за которым следует новый подъем, появление новой области генетических исследований. Каждая новая фаза развития генетики не снимает предыдущих достижений, а, наоборот, расширяет и углубляет их. Генетические исследования постоянно расширяются, ибо именно генетика призвана осветить проблемы жизни, ее возникновения и развития.

# ***§2. Клонирование и генная инженерия.***

 Синтез идей и методов общей, молекулярной генетики и физико-химической биологии создал новое направление в современной биологии, получившее название генетическая инженерия. Генетическая инженерия представляет собой область современной биотехнологии, которая обладает новыми методами создания генотипов, нужных практике и науке. Эти методы позволяют целенаправленно изменять наследственные основы при помощи манипуляций на клеточном, хромосомном и на генном уровнях. В последнем случае принят термин - генная инженерия. Метод генетической

инженерии в дальнейшем может быть перспективен в животноводстве для создания стад-клонов от высокопродуктивных животных, имеющих ценный генотип. На этом пути следует ожидать новых успехов в селекции растений.

Наибольших успехов генетическая инженерия достигла на уровне генов, что связано с развитием новых методов, в первую очередь, разработанных для клеток бактерий и вирусов.

Основанием работы по генной инженерии является, во-первых, возможность выделения отдельных генов и, во-вторых, их внесение в избранную клетку. На ряде примеров показано, что человеческие белки, например ИНСУЛИН, ИНТЕРФЕРОН, могут быть получены микробиологическим синтезом в клетках бактерий, несущих соответствующий ген человека. Свойства самих бактерий могут быть изменены в сторону сверх синтеза нужного микробного препарата. На этих основах создается новая биотехнологическая промышленность, которая в недалеком будущем окажет большое влияние на успехи сельского хозяйства и медицины.

Успешное развитие методов генетической инженерии перспективно для ряда направлений практики. Разрабатывается проблема генотерапии, т.е. лечения людей с наследственными дефектами обмена веществ, путем введения в их клетки нормальных генов.

Естественно, что возможность манипуляции с индивидуальными генами человека и животных еще недостаточна для понимания функции всего генома, его организации в целом, взаимодействия его частей в обеспечении всего многообразия механизмов онтогенеза, то есть развития одной клетки до целого организма. Если добавить к этому, что в геноме любого вида записана не только программа индивидуального развития, но закодирована вся эволюция вида, то есть филогенез, становиться понятным насколько логичной и методически своевременной явилась Международная научная программа " Геном человека". Программа " Геном человека" уже к 2000 году позволит полностью расшифровать первичную структуру ДНК, то есть идентифицировать все гены человека, их регуляторные элементы. Захватывающая "Одиссея" о наследственности, которой и является эта программа, безмерно расширит наши представления о структуре и функции генома, его эволюции, откроет горизонты столь увлекательного, а возможно, и не менее опасного направленного воздействия человека на геном растений,

животных и, что особенно рискованно, на свой собственный геном. Важно осознать, что это не завтрашний день фундаментальной науки, не отдаленные абстракции, а день сегодняшний. Он уже наступил и стал реальным независимо от нас, и, если не быть готовым концептуально и методически, то может пройти мимо.

Не только современный врач и специалист-биолог, но и каждый образованный человек сегодня должен знать о триумфе Международного Научного сообщества в выполнении программы "Геном человека", в результате которой успешно расшифровываются все гены человека, каждый из которых, будучи выделенным из организма и проклонированным, может выступить в качестве лечебного препарата для генотерапии; о том, что уже сегодня идентифицировано на генетических картах более 5000 структурных генов, о том, что всего за 5 лет после первых успешных попыток введения

чужеродных маркеров гена в клетки человека число уже одобренных для клинических испытаний программ по генной терапии наследственных заболеваний достигло более 200! Эти итоги представляются особенно впечатляющими, если учесть, что согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, около 2,4% всех новорожденных на земном шаре страдают теми или иными наследственными нарушениями; около 40% ранней младенческой смертности и инвалидности с детства обусловлены наследственной патологий.

Вместе с тем и в сегодняшних исследованиях по генной терапии необходимо учитывать, что последствия манипулирования генами изучены недостаточно. При разработке программ генной терапии принципиальное значение имеют вопросы безопасности предлагаемых схем лечения, как для самого пациента, так и для популяции в целом. Важно, что при проведении испытаний ожидаемый лечебный эффект или возможность получения дополнительной полезной информации превосходили потенциальный риск предлагаемой процедуры. Важнейшим элементом в программе генной терапии является анализ последствий проводимых процедур. Этот контроль проводят на всех этапах терапии. Проводится оценка клинического (терапевтического) эффекта; изучаются возможные побочные последствия и способы их предупреждения. НО! Всякое эпохальное открытие науки (а именно таковым и является расшифровка генома человека) может использоваться не только во благо, но и во вред человечеству (печальный пример тому открытие расщепления ядра урана, породившее атомную бомбу)! Неразумные эксперименты с геномом человека могут привести к еще более страшным последствиям!

До сих пор не утихают споры и дискуссии по вопросу клонирования. Термин "клонирование" стремительно вошел в широкий лексикон год назад: тогда ученые Рослинского института в Шотландии сообщили о существовании овечки Долли, появившейся на свет методом бесполого размножения. Долли появилась на свет так, как ни одно млекопитающее за миллионы лет существования жизни на земле, - путем клонирования. Ученые сотворили генетическое чудо, воссоздав полноценный живой организм на основе одной тканевой клетки.

Чтобы стало понятнее, в чем заключается чудо, необходимо напомнить азбучные истины. Новая жизнь - будь то человек или животное - рождается путем слияния двух половых клеток: отцовского сперматозоида и материнской яйцеклетки. При этом будущее дитя (если говорить о человеке) получает от каждого родителя по 23 хромосомы, которые и образуют его неповторимый, уникальный геном (совокупность генов). С момента слияния и до последнего вздоха гены станут управлять организмом, не только формируя в мельчайших деталях и подробностях этот организм, но программируя способности, наклонности, таланты, возможности, болезни данного человека. Долли развивалась не из оплодотворенной яйцеклетки, а из ничем непримечательной клетки кожи (!) шестилетней овцы, чьей стопроцентной копией она и является. Что же сделали рослинские умельцы? Взяли биоптат вымени (попросту кусочек кожи) и особым образом обработали эпителиальные клетки. Затем выделили ядро, где хранится вся генетическая информация. Его поместили в оболочку яйцеклетки второй овцы, предварительно удалив оттуда собственное ядро. Наконец, искусственно созданный ооцит (яйцеклетку) поместили ватку третьей, готовой к беременности овечки. Было сделано без малого 300 попыток, и только одна из них закончилась рождением живой Долли, у которой как бы три "матери": клональная, то есть оригинал, донор, давшая цитоплазму для ядра, и суррогатная, выносившая нашу "героиню". Невероятно сложно! Почему человек всегда стремиться переиначить природу, не удовлетворяясь естественным и, в общем-то, довольно приятным способом оплодотворения? Да потому что науке свойственно поступательное развитие под лозунгом "Знать все обо всем". Среди исследователей всегда найдутся такие (кстати, генетически запрограммированные), которых хлебом не корми, дай только добраться до светлого источника знаний. Прекрасно! Жажда познания в определенной степени утолена. Но какой чисто утилитарный прок из всех этих изысканий сможет извлечь для себя практика? Колоссальный! Можно считать, что найдено глобальное решение проблемы бесплодия. Каждый мужчина и каждая женщина с любой непоправимой патологией органов деторождения теперь способны стать родителями. Причем, не приемными, а самыми настоящими: воспроизвести свою собственную кровь и плоть в полном смысле слова.

Или взять другую ситуацию: в семье погибает единственный ребе-

нок, а мать (отец) больше никогда не сможет иметь детей. Достаточно будет иметь лишь одного волоска, молочного зубика, чтобы безутешные родители вновь обрели погибшего.

Значит ли это, что появилась возможность по своему выбору "тиражировать" людей: моцартов, пушкиных, энштейнов. Теоретически да. Практически же потребуются годы напряженной работы, чтобы научиться клонировать людей (если подобные эксперименты вообще не запретят в ближайшее время). Ведь генетический аппарат человека не сравним с овечьим. Кроме того, это сопряжено с морально-этическими, религиозными нормами и соображениями. Одно дело - улучшать породу животных, занимаясь коневодством, овцеводством, свиноводством, и совсем другое - по своему разумению воздействовать на человеческую популяцию. Кто возьмет на себя роль высшего, непререкаемого авторитета и смелость решать с кого именно следует делать "копии" и в каком количестве?

Но разве не заманчиво улучшить породу людей в целом, увеличив в ней долю гениев и вундеркиндов за счет сокращения доли индивидуумов с неразвитым интеллектом и с преступными наклонностями? Клонирование людей в подобных целях аморально. Надо исходить из того, что личность явилась в этот мир не случайно, она неповторима и самоценна.

 Общество должно создавать каждому нормальные условия для развития, просвещать и воспитывать, и тогда без всякого клонирования начнет расти интеллектуальный и нравственный потенциал его членов. Ведь природа "не разбрасывается" гениями направо и налево, а являет их миру, сообразуясь с пока неведомыми нам законами. Гений - не только редчайший, эксклюзивный набор генов, но и среда, позволившая раскрыться, реализоваться возможностям, заложенным в данных генах.

Следовательно, если бы даже удалось воспроизвести двойника, клональную копию Моцарта, Пушкина, это вовсе не значит, что человечество вновь обогатилось бы бессмертным "Реквиемом" или "Евгением Онегиным". Клонированный Моцарт будет точной генетической копией оригинала. Он унаследует (возможно, с небольшими отклонениями) те же глаза, рот, нос, улыбку и исключительные музыкальные способности. Но нет ни малейшего шанса, что он нота в ноту воспроизведет "Турецкий марш" или "Реквием". Даже если Моцарт-2 и станет композитором, он напишет другую музыку, ибо наше время звучит совсем иначе, не так как во времена великого Амадея. И Пушкин-2, рожденный сегодня, вряд ли сделал бы героями своих произведений Евгения Онегина и Ленского - типичных представителей 19 века. Чтобы состоялся гений, все должно сойтись в одной точке генетическая программа, время, место... и еще нечто нам неведомое и неподвластное.

И все-таки отныне человек может рассчитывать ни много, ни мало на бессмертие - он получил возможность тиражировать самого себя столько раз сколько пожелает...

Технология клонирования дает такую возможность, но с другой стороны, подобное желание - не что иное как крайнее проявление себялюбия, эгоизма, гипертрофированного самомнения. Творец не предусмотрел для нас вариант телесного бессмертия. Говоря словами поэта, "Будь же ты вовек благословенно, что пришло процвесть и умереть".

# ***§3. Причины генных мутаций.***

В естественных условиях мутация появляется под влиянием факторов внешней и внутренней среды и обозначается термином "естественные (или спонтанные) мутации".

 Причиной генных, или так называемых точечных, мутаций является замена одного азотистого основания в молекуле Д.Н.К. на другое, потеря, вставка, или перестановка азотистых оснований в молекуле Д.Н.К. Отсюда следует - ген мутирующий у человека могут развиться патологические состояния, патогенез которого различен.

 На факторы вызывающие мутации на генном уровне оказало соответствующее влияние окружающей среды (подагру, некоторые формы сахарного диабета). Подобные заболевания чаще проявляются при постоянном воздействии неблагоприятных или вредных факторов окружающей среды (нарушение режима питания и др.). Мутация гена может повлечь за собой нарушение синтеза белков, выполняющих пластические функции. Вероятная причина таких заболеваний синдром Элерса - Данлоса.

 В стадии изучения находится заболевания, в основе которых лежит недостаточность механизмов восстановления измененной молекулы Д.Н.К.

Генная мутация может привести к развитию иммунодефецитных болезней (аплазия вилочковой железы в сочетании агаммагло-булинемией). Причиной аномальной структуры гемоглобина является замена в молекуле остатка глутаминовой кислоты на остаток валина.

Известен ряд мутаций генов, контролирующих синтез факторов свертывания крови.

 Генные мутации могут быть причиной нарушения транспорта различных соединений через клеточные мембраны. Они связаны с нарушением функций мембранных механизмов и с дефектами в некоторых системах.

Если мутация на генном уровне возникает при действии различных физических, химических, биологических факторов, то это называют мутагенезом. Основой мутации являются первичные повреждения в молекуле Д.Н.К.

# ***§4. Генетика пола.***

 В кариотипе человека из 46 хромосом 44 одинаковы у всех особей, независимо от пола (эти хромосомы называют аутосомами), а одной парой хромосом, называемых половыми, женщины отличаются от мужчин. Это общебиологическая закономерность для всех живых организмов, размножающихся половым путем. У женщин 2 половые хромосомы одинаковы (гомологичны), из называют X-хромосомами. У мужчин пара половых хромосом представлена гетерохромосомами, так как они неодинаковы: одна из них X-хромосома (т.е. такая же, как у женщин), другая У – хромосома. В основе определения пола у человека лежит хромосомный механизм, реализующийся в момент оплодотворения. Поскольку у женщин половые хромосомы одинаковы, то каждая яйцеклетка несет Х-хромосому, такой пол называют гомогаметным. У мужчин в процессе гаметогенеза формируется два типа гамет в равной пропорции: Х – сперматозоиды и У – сперматозоиды. Это биологическая закономерность, обусловленная механизмом мейоза. Мужской пол называется гетерогаметным. Хочется отметить, что теоретически соотношение полов должно быть 1:1. Это статистическая закономерность, обеспечиваемая условием равновероятной встречи гамет. *Пол будущего потомка всегда определяет гетерогаметный пол* (т.е. мужской). При патологии не расхождения половых хромосом в гаметогенезе решающим фактором в определении пола у человека является наличие У – хромосомы или ее фрагмента. В таких случаях при любом числе Х–хромосом будет формироваться мужской пол. В случае отсутствия У-хромосомы или ее фрагмента будет формироваться женский пол (табл. 1).

Таблица 10.

Хромосомный механизм определения пола у человека в норме и при нерасхождении Х-хромосом

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Х | ХХ | О |
| Х | ХХНормальная женщина | ХХХТрисомия по Х-хромосоме | ХО синдромШерешевского-Тернера |
| У | ХУНормальный мужчина | ХХУСиндром Клайнфельтера | УО гибнет на эмбриональном уровне |

 В настоящее время принято различать следующие уровни половой дифференцировки:

1. Хромосомное определение пола – 46, ХХХ или 46, ХУ.
2. Определение пола на уровне гонад (яичники или семенники)
3. Фенотипическое определение пола (мужчина или женщина, формирование вторичных половых признаков).
4. Психологическое определение пола.
5. Социальное становление пола.

Анализ нарушений числа и структуры половых хромосом позволил понять не только хромосомный механизм определения пола, но и получить информацию о ганадном и фенотипическом уровнях становления.

Было показано, что инициализация роста и созревание тестикул, их дифференцировка и сперматогенез связаны с эухроматиновым районом У - хромосомы (Эйчвальд и Силсмер, 1955), контролирующим трансплантационный антиген (Н-У антиген). Миграция первичных клеток зародышевого пути в гонады не зависит от пола. В норме направление развития определяется наличием У-хромосомы (мужской пол) или ее отсутствием (женский пол). Это развитие зависит от Н-У антигена. В настоящее время существует гипотеза, подтвержденная экспериментальными данными (Ohio, 1976), о том, что Н-У рецепторы имеются на поверхности клеток гонад обоих типов. Совместная инкубация с Н-У антигеном индуцирует семенники, но если активность Н-У антигена подавлена, то индуцируются яичники. Предполагается, что Н-У антиген кодируется не У-хромосомой, как думали ранее, а структурным аутосомным геном, находящимся под контролем У-хромосомы. У всех организмов, не имеющих У-хромосомы, этот структурный аутосомный ген не активируется. Экспрессия этого гена индуцируется факторами, которые в норме определяются У-хромосомой. Следовательно, возможны мутации, при которых будет синтезироваться Н-У антиген, даже в случаях, когда клетки лишены У-хромосомы. Наблюдения показали, что для превращения зачатка в семенники необходима определенная минимальная концентрация Н-У антигенов.

Развитие вторичных половых признаков обусловлено дифференцировкой гонад. Человек по своей природе биссексуален. Половые органы формируются из мюллеровых и вольфовых каналов. У женщин мюллеровы протоки развиваются в фаллопиевы трубы и матку, а вольфовы – атрофируются. У мужчин вольфовы каналы развиваются в семенные протоки и семенные пузырьки. Под влиянием хорионического гонадотропина матери в эмбриональных семенниках клетки Лейдига синтезируют стероидные гормоны (тестостерон). В клетках Сертоли синтезируется гормон, называемый мюллеровым ингибирующим фактором (MIF). Эти гормоны действуют на зачатки внешних и внутренних половых органов. Нормальные особи мужского пола развиваются только в случае, если все элементы “срабатывают” в определенное время в заданном месте.

Незначительные отклонения в работе на различных уровнях становления вторичных половых признаков приводят к неполному развитию мужского фенотипа в организме с мужским генотипом (мужской псевдогермафродитизм).

При полном отсутствии всех элементов становления мужского пола формируются женские половые признаки, следовательно, становление женских половых признаков не нуждается в специальных регуляторных механизмах и является “конститутивным”. В связи с этим Джост писал: “Становление мужского организма – это длительное, нелегкое и рискованное предприятие, своего рода борьба против имманентного стремления к женственности”.

Описано не менее 19 различных дефектов генов как сцепленных с Х-хромосомой, так и с аутосомно-рецессивных, приводящих у нарушению дифференцировки внешних и внутренних половых признаков: нарушения синтеза андрогенов и хорионического гонадотропина, отсутствие рецепторов на клетках Лейдвига, дефекты ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, нечувствительность клеток вольфовых протоков или мочеполового синуса к тестостерону и т.д. (Фогель и Мотульски, 1990).

## §4.1. Соотношение полов.

 Различают первичное соотношение полов, точнее, соотношение эмбрионов и вторичное – соотношение мальчиков и девочек среди новорожденных. Оказалось, что первичное соотношение полов асимметрично: эмбрионов мужского пола в 1,5 раза больше, чем эмбрионов женского пола (А. Балахонов, 1990). Вторичное соотношение полов, например среди белого населения США, примерно = 1,06 (В. Мак-Кьюсик, 1967), аналогичные данные имеются и по другим странам, в том числе и в нашей стране. *Почему на момент зачатия У-сперматозоиды имеют большие преимущества перед Х-сперматозоидами?* Чем вызвано уменьшение этого соотношения в период между зачатием и рождением? Что подтверждает диагностика пола плода при само абортах?

 В последнее время накопился большой материал об индивидуальных, возрастных, видовых и, главное, половых различиях реактивности организмов. Средняя продолжительность жизни женщин на 10-11, а в Европе и Америке на 7-10 лет выше, чем мужчин. Разрыв этот в последние годы продолжает увеличиваться. На сегодняшний день эти факты интерпретируют следующим образом. Мальчиков на момент зачатия значительно больше, так как Х-сперматозоиды значительно тяжелее, У-сперматозоиды (Х-хромосома значительно больше по размерам и относится к группе крупных хромосом, а У-хромосома – самая малая в кариотипе), в связи с чем У-сперматозоид, имея меньшую массу, имеет большую скорость передвижения и скорее достигнет цели, чем Х-сперматозоид.

 *Низкая жизнеспособность мужских эмбрионов* и в последующем – особей мужского пола объясняется другой гипотезой, связанной с уровнем метаболических процессов в организме, формирующем быстрый тип старения (короткожительство) и медленный тип старения (долгожительство). Мужской пол физически сильнее женского, но генетически слабее, что связано, возможно, с разной биологической значимостью полов. Считают (статистические исследования ВОЗ в 10 странах Западной Европы), что тип старения связан с Х-хромосомами: долгожительство – доминантно, а короткожительство – рецессивно. У мужчин только одна Х-хромосома, значит, если она может обеспечивать альтернативно с равной вероятностью доминантность и рецессивность, то генетическая вероятность долгожительства – 0,5 и короткожительства – 0,5. У женщин пара Х-хромосом, здесь вступают в силу законы Менделя, значит, соотношение в популяции доминантных и рецессивных фенотипов будет 3:1, то есть среди женщин вероятность встречаемости долгожителей – 0,75 и короткожителей – 0,25.

 Кроме этой гипотезы существуют и другие:

* более активный образ жизни у мужчин приводит к быстрому изнашиванию организма;
* высокая устойчивость женского пола связывается с дополнительным биоритмом – экстра генитальными ритмами жизнедеятельности (связанными с колебаниями уровня половых гормонов в период половозрелости); в связи с этим рекомендуют мужчинам создавать искусственные ритмы, например, подвергаться периодическим нагрузкам – физическим (бег, прыжки и т.д.) и даже нервным.

## §4.2. Наследование, ограниченное и контролируемое полом.

 Гены, имеющиеся в кариотипе обоих полов, но проявляющиеся преимущественно лишь у одного пола, называются **ограниченные полом.** Эти гены могут быть не сцеплены с половыми хромосомами и локализованы в любой аутосомной хромосоме. Вот пример строгой ограниченности полом. Если S и s представляют собой два аллеля, выражение которых ограничено полом, то три генотипа SS; Ss; ss оказываются неразличимыми у одного пола, но дают два или три различных фенотипа у другого пола, в зависимости от того, сходна ли гетерозигота с одной из гомозигот или отличается от обеих. Различные анатомические и физиологические черты, присущие женскому полу, такие, например как ширина таза или возраст начала менструации, контролируются генами, получаемыми от обоих родителей. Такие сугубо мужские черты, как характер роста волос на лице или количество и распределение волосяного покрова на теле также контролируются генами, общими для обоих полов. Здесь следует подчеркнуть, что ограниченность полом – не то же самое, что сцепление с полом. Последний термин касается локализации генов в половых хромосомах; первый термин – проявления генов только у одного из двух полов.

 Ограниченное полом наследование представляет собой крайний пример контролируемости полом. Если генотип проявляется у обоих полов, но по-разному, принято говорить о проявлении гена, контролируемого (зависимого) полом, или модифицируемого полом.

 Контролируемая полом доминантность, по-видимому, лежит в основе характера облысения. Изучение этой черты представляет существенные трудности в связи с тем, что фенотип облысения различно проявляется. Облысение может быть слабым или полным, лысина может локализоваться по-разному, проявляться в раннем или пожилом возрасте, иногда облысение связано с нарушением функции щитовидной железы или последствиями инфекционных болезней. У большинства – наследственная этиология. Признак может проявляться у обоих полов, но чаще и выраженнее проявляться у мужчин.

 Основоположником изучения признаков, контролируемых полом, является Бернштейн, который проанализировал наследование певческих голосов у взрослых европейцев. Если вывод – шесть различных певческих голосов (бас, баритон, тенор, сопрано, меццо-сопрано и альт) контролируются одной парой аллелей. Более поздние исследования показали, что тип голоса контролируется половой конституцией, начиная с периода полового созревания, находится под влиянием половых гормонов.

## §4.3. Предопределение пола у человека.

 В прошлом веке индейцы племени Хавасупаи обладали удивительной способностью влиять на пол своих будущих детей. Сходный эффект неслучайного распределения полов известен у филиппинцев, индейцев Венесуэлы, аборигенов Австралии. Они не испытывали влияния цивилизации и практически не пользовались контрацепцией. Во Франции и Англии сразу после каждой из двух мировых войн наблюдалось странное возрастание числа мальчиков из числа новорожденных, отцы которых были солдатами. Отмечено, что профессия родителей или их заболевания могут влиять на пол детей. Например, среди детей водолазов, анестезиологов, пилотов и священников чаще встречаются девочки. Как и у мужчин, больных лимфомой Ходжкинса. У женщин с гепатитом A или шизофренией чаще рождаются дочери, чем сыновья. Существуют несколько гипотез, объясняющих, как происходит предопределение пола у человека.

 Гипотеза Мартина: среди сперматозоидов выделяют “зайцев” – У-сперматозоиды и “черепах” – Х-сперматозоиды. У-сперматозоиды активнее, чем Х-сперматозоиды, но быстрее погибают. Если яйцеклетка готова к оплодотворению, то первыми ее оплодотворяют У-сперматозоиды, а если нет, то вероятность оплодотворения Х-сперматозоидом возрастает т.к. У-сперматозоиды быстро погибают. У молодоженов, часто занимающихся сексом, У-сперматозоиды постоянно присутствуют в половых путях женщины и оплодотворяют яйцеклетку. Спустя несколько лет ситуация меняется (когда секс становится эпизодическим) и яйцеклетки оплодотворяются более долгоживущими Х-сперматозоидами. Поэтому первые дети после свадьбы – обычно мальчики, а более поздние – девочки. Аналогично в ситуациях в семьях вернувшихся с фронта солдат.

 Другая гипотеза была предложена Джеймсом (Лондонский университетский колледж), утверждавшим, что закономерности распределения полов обусловлены гормональными изменениями в организме родителей. Он считает, что повышение уровня тестостерона и эстерогенов у обоих родителей увеличивает вероятность рождения мальчиков, а возрастание уровня гонадотропина – девочек. Предложения основаны на клинических наблюдениях: лечение бесплодия гонадотропинами у женщин приводило к рождению дочерей, а у мужчин – сыновей. Джеймс, как и Марти, считает, что при быстром оплодотворении чаще рождаются мальчики, но связывает с соотношением половых гормонов в момент зачатия. В первой половине менструального цикла до момента готовности яйцеклетки к оплодотворению уровень тестостерона и эстрогенов высок, что приводит к рождению мальчиков. Далее по циклу возрастает уровень гонадотропинов, которые обуславливают зачатие девочек.

 Доминирование в поведении и агрессивность связывают с высоким уровнем тестостерона в крови. Предварительные данные говорят о положительной зависимости между высоким социальным статусом женщины и рождением у нее сыновей, хотя исследования по выявлению влияния уровня тестостерона на пол будущего ребенка не приводилось.

 Третья гипотеза выдвинута Триверсом и Виллардом (Гарвард). Они предположили, что соотношение полов у млекопитающих объясняется адаптивными механизмами (особенно у полигамных, проявляющих заботу о потомстве). Если самка ослабленная, то пол, скорее всего, будет женским (будущая самка, даже не очень сильная, сможет найти себе супруга). Если же у матери прекрасное физическое здоровье, то, скорее всего, это будет самец (сильный самец сможет иметь много детенышей, а слабый у полигамных видов часто не имеет потомства). Гипотеза была подтверждена при изучении паукообразных обезьян. В применении к человеческому обществу эта гипотеза позволяет найти определенную взаимосвязь между социальным статусом человека и полом его детей.

 Мюллер (Германия) собрал данные о статистически достоверном преобладании сыновей среди детей, рожденных в семьях с высоким социальным статусом. Обратная тенденция наблюдается среди людей низкого социального положения.

 Лоррен и Столковский (Франция) предложили метод, с помощью которого можно планировать пол будущего ребенка. Его суть в особом режиме питания, при котором в течение 6 недель, предшествующих зачатию, необходимо отдавать предпочтение некоторым пищевым продуктам. Им была обследована экспериментальная группа женщин, из которых 87% родили ребенка запланированного пола. Оказалось, что женщины, которые хотят иметь сыновей, должны употреблять острые продукты с повышенным содержание солей (натрия и калия). Женщины, желающие иметь дочерей, должны есть больше молочных продуктов, богатых кальцием и магнием. Женщины обязаны придерживаться установленного рациона. Те, кто уже имеет несколько дочерей, но хотят сына, должны выдержать рацион в течение 3-4 месяцев. Пока не ясно, каким образом рацион влияет на пол эмбриона.

 Возможно, в будущем человечество сумеет влиять на баланс своего потомства.

# ***§5. Диагностика генетических болезней.***

 Аристотель в своей “Истории животных” упоминает о возможности предсказать пол неродившегося плода с помощью таких критериев, как учет стороны, на которой ощущается движение плода, или даже оценка общего состояния матери. В действительности только в сравнительно недавнее время были разработаны точечные методы для изучения плода человека in utero. В середине 1950-х годов несколько лабораторий почти одновременно сообщили, что пол плода может быть определен исследованием полового хроматина в клетках амниотической жидкости. Около 10 лет спустя несколько групп исследователей почти одновременно сообщили о том, что путем изучения клеток амниотической жидкости можно не только определить пол плода, но и, выращивая клетки в культуре, исследовать их хромосомы. Таким образом могут быть оценены особенности хромосом плода. Позднее Надлер (1968) показал, что культивируемые клетки амниотической жидкости могут быть также использованы для дородовой диагностики некоторых биохимических нарушений. Эти публикации проложили путь последующим исследованиям, в результате чего в последние 3-4 года в этой области достигнуты значительные успехи.

 Методы, которые используются или могут быть полезны в дородовой диагностике генетических болезней, можно разделить на те, при помощи которых изучают непосредственно плод, и методы, по результатам которых плод изучают косвенно, например, по изменениям в крови и моче матери:

## §5.1. Методы дородовой диагностики

А. Прямые (плодные)

1. Рентгенография:

1) скелета

2) мягких тканей (амниография, фетография)

1. Сонография (исследование ультразвуком)
2. Электрокардиография
3. Фетоскопия
4. Биопсия
5. амниона
6. плаценты
7. плода

Б. Косвенные (материнские)

1. Кровь, например, лимфоциты плода.
2. Моча, например, экскреция эстриола.

 Так, было установлено, что в материнском кровотоке имеется небольшое количество лимфоцитов, содержащих ХУ половые хромосомы, если развивается плод мужского пола. Какое значение имеют эти данные и могут ли они быть использованы в дородовой диагностике, еще не известно. Изучение продуктов обмена веществ в моче матери уже можно рассматривать с точки зрения их ценности в дородовой диагностике.

 Методы исследования непосредственно плода включают рентгенографию для установления патологии скелета, амниографию, при которой контрастный материал вводится в амниотическую полость и очерчивает плаценту и мягкие ткани плода, и фетографию, когда используется контрастное вещество, имеющее сходство с vernix caseosa, и поэтому очерчивающее мягкие ткани плода. Такие методы, как сонография, с помощью которой можно также установить врожденные нарушения, и элекардиография плода, которая может быть использована в диагностике врожденной блокады сердца in utero, оказываются полезными только в поздние сроки беременности. Фетоскопия – новый прием, который позволяет производить раннее определение врожденных аномалий. Возможность биопсии амниотических оболочек или плаценты находится еще на этапе экспериментального изучения.

 Наиболее широко исследуются амниотическая жидкость и содержащиеся в ней клетки, получаемые путем амниоцентеза обычно через переднюю брюшную стенку. Эта книга касается почти исключительно результатов подобных исслндований, направленных на дородовую диагностику наследственных болезней.

 Создание методов молекулярной диагностики на уровне генных мутаций было революционным прорывом в области обще и прикладной генетики. Классической основой современных молекулярно-генетических методов стала технология блот-гибридизации по (1975).

 Основными методическими приемами, используемыми при молекулярной диагностике, являются: получение (клонирование) зондов фрагментов ДНК с точно установленными нуклеотидными последовательностями и меченых радиоизотопами или флуоресцирующими соединениями; разрезание исследуемой молекулы ДНК (больного) на фрагменты с помощью ферментов – рестриктаз; электрофоретическое разделение полученных фрагментов в геле; гибридизация исследуемых и разделенных в электрическом поле фрагментов и меченого ДНК-зонда; перенос гибридных фрагментов из геля на целлюлозу (что достигается путем “промокания” блоттинга) (to blot по - английски – промокать) количественный анализ интенсивности зон гибридизации методом аутодиографии или измерения флуоресценсии.

 Так как количество доступной для анализа ДНК может быть очень велико (например ДНК, выделенной из клеток амниотической жидкости или всего лишь из одной клетки), выход был найден, благодаря разработке полимеразной цепной реакции (polymerase chain rection или PCP), которая позволяет получить множество – до 1000 копий единственной молекулы ДНК. Это позволяет производить молекулярную диагностику на ДНК, полученной даже из единственной клетки эмбриона или выделенной из сперматозоида.

 При ДНК – диагностике наследственнных болезней используются различные подходы, в зависимости от того, известен или неизвестен ген, с мутацией которого связано заболевание, известен ли ее харакер. В тех ситуациях, когда ген известен, установлена молекулярная природа мутации, возможна прямая ее идентификация с помощью соответствующего зонда ил пробы \*они должны включать известную мутацию, чтобы произошла гибридизация зонда с исследуемой ДНК).

 При ДНК – диагностике неизвестных генных мутаций исследуется семейное распределение рестикционных фрагментов или полиморфизм дляны рестикционных фрагментов (ПДРФ). Такой полиморфизм является хорошим генетическим маркером наследования болезни. Об этом говорилось выше.

 При ДНК – диагностике болезней, при которых неизвестен ни ген, ни первичный биохимический дефект, также исследуется полиморфизм длин рестрикционных фрагментов и осуществляется анализ сцепления определенных фрагментов ДНК с признаками болезни.

 За последние годы на основе анализа сцепления удалось картировать (т.е. установить локализации на хромосомах) гены многих заболеваний – синдромов Марфана, Элерса – Данлоса, нейропатии Шарко – Мари и многие другие. Созданы ДНК – диагностикумы для ряда аутосомно – рецессивных (муковисцидоз, фенилкетонурия, талассемия) и аутосомно – доминантных заболеваний (миотония Штейнерта, нейрофиброматоз Реклингхаузена и др.). Стала возможной прентанальная диагностика и выявление гетерозиготного носительства мутантных генов – ПМД Дюшенна, муковисцидоза, синдрома Леш – Найена, поликистоза почек, ретинобластомы, хореи Гентингтона.

 В то время как частота инфекционных заболеваний уменьшается и улучшаются факторы внешней среды, возрастает относительная роль генетических болезней как причины смертности и заболеваемости. Например, Картер (1963) показал, что за последние 70 лет частота врожденных аномалий как причина смертности новорожденных увеличилась приблизительно с 5 до 20%, а Робертс, Чавес и Курт (1970) обнаружили, что среди причин гибели детей в больнице свыше 40% были генетическими или частично генетическими. Общая частота генетических болезней у новорожденных обычно около 3-5%. В дополнение имеется много общих семейных болезней, таких, как шизофрения или диабет, которые проявляются позднее в течение жизни.

 При анализе генетического заболевания важно помнить не только о разнообразии, о типах его наследования, но и о тяжести, возрасте, при котором оно начинает проявляться, его продолжительности и отягощении для индивидуума и общества. На основании этих данных составляют план профилактических мероприятий. Тяжелая болезнь плода, сопровождающаяся смертью при рождении, как, например анэнцефалин, влечет небольшую отягощенность обществу или семье. С другой стороны, если пораженные индивидуумы выживают и нуждаются в продолжительном уходе и лечении, как при spina bifida, состояние характеризуется значительной отягощенностью для окружающих таких больных людей и становится дорогостоящим для общества. Если дефект может быть исправлен хирургически, как при трещине губы (с наличием трещины или без нее), то расходы при этом невелики, но некоторые косметические дефекты остаются у индивидуума на всю жизнь. При тяжелых заболеваниях, выводящих из строя, таких, как мышечная дистрофия Дюшенна и синдром Дауна, отягощенность для индивидуума и семьи, расходы невелики, если ребенок остается дома, и значительны, если он помещается в лечеюное учереждение. Аналогично сказанному тяжесть поздно проявляющихся болезней таких, как хорея Гентингтона и шизофрения, вызывающих значительные отягощения для пораженных индивидуумов, одинакова для их семей и общества.

## §5.2. Степень риска

 Основной статистический показатель в дородовой диагностике – степень риска поражения плода. Этот показатель может определить, есть ли медицинские показания для дородовой диагностики и приемлема ли она для родителей. Во многих случаях степень риска может быть легко получена на основе только знаний типа наследования данного состояния. Однако же для простых менделирующих состояний степени риска могут быть не всегда точно установлены. Для оценки риска неменделирующих состояний может быть использован эмпирический подход, но имеются новые способы для сочетания эмпирического подхода и анализа родословной, чтобы измерить степень специфического риска для каждой обследуемой мемьи.

## §5.3. Аутосомные нарушения

 Традиционно установленная степень риска в 25 и 50% обычно относится соответственно у рецессивным и доминантным состояниям. Однако могут быть отклонения из-за наличия генетической гетерогенности, неполной пенетрантности, фенокопий, начала болезни в различном возрасте, случаев мутаций и скрещиваний пораденных родителей. Общая проблема, которая возникает в анализе поздно проявляющихся доминантных состояний, состоит в том, что неизвестно, нормален ли индивидуум, имеющий пораженного родителя, или болезнь у него еще проявится. Возможность быть носителем можно установить по графику, на котором показано, как распределяется в популяции возраст, характерный для начала болезни.

## §5.4. Нарушения, сцепленные с Х-хромосомой.

 Если мать знает, что является носителем нарушения, сцепленного с Х-хромосомой, риск появления пораженного сына, конечно, 25%. Однако, если статус матери сомнителен, предсказать степень ее риска может быть очень сложно. Сведения из родословной (включая данные о нормальных мужчинах) и о каких-либо носителях, обнаруженных среди женщин-родственниц, могут позволить более точно измерить степень риска. Мерфи (1969) показал, как методы Беезина могут быть использованы для вычисления степени риска, в 1970 году он формализовал методы в вычислительную систему ENSU (Equivalent Normal Son Unit – эквивалентный показатель нормального сына). Могут быть также использованы сведения о биохимических исследованиях матери–носителя и других женщин-родственниц, а формулы и графики полезны для вычисления степени риска летальных состояний, сцепленных с Х-хромосомой.

 Очевидно, что дородовая диагностика имеет значительные возможности в предупреждении генетического заболевания как в отдельных семьях, так и в популяции в целом. В настоящее время ее использование ограничено, а ее влияние небольшое, но так как исследования углубляются, и создаются новые методики для дородовой диагностики большого количества генетических болезней, она может быть использована шире, и ее влияние на генетические болезни может увеличиться.

 Важно, что клиницисты установили природу и степень любых рисков, вызванных различными методами и способами дородовой диагностики, так что теперь можно определить только воздействие этой процедуры на здоровье. Регистр амниоцентеза уже создан.

 В общем дородовая диагностика, вероятно, оказывает целебное (евгеническое) воздействие на генофонд. Только, если имеется полная репродуктивная компенсация при потере пораженных плодов, и если больные индивидуумы не будут давать потомство, будет оказано вредное (дисгеническое) воздействие на популяцию, но даже тогда оно будет небольшим, могущим измениться.

 Чтобы внедрить дородовую диагностику в практику, должны быть разработаны методы для установления степени риска либо в отдельных семьях, либо путем скринирования всех родителей. Это изменит назначение медицинской генетики от генетики, консультирующей ретроспективно, к службе генетического предупреждения на перспективной основе. Может возникнуть новое отношение к ответственности родителей к воспроизводству потомства, которое вместе с одобрением планирования семьи обеспечит насколько это возможно благополучие их детей и генетическое, и со стороны внешней среды. Полезно заметить, что дальнейшая либерализация законодательства, позволяющая осущетсвлять легкую гибель больным новорожденным, сделает дородовую диагностику в основном ненужной. Однако это маловероятно в ближайшее время, так что дородовая диагностика должна остаться полезным методом по предупреждению генетических заболеваний.

# ***§6. Генетические болезни.***

 Середина и вторая половина XX столетия ознаменовались значительным уменьшением частоты и даже полной ликвидацией ряда инфекционных заболеваний, снижением младенческой смертности, увеличением средней продолжительности жизни. В развитых странах мира центр внимания служб здравоохранения был перемещен на борьбу с хронической патологией человека, болезнями сердечно-сосудистой системы, онкологическими заболеваниями.

 Стало очевидным, что прогресс в области медицинской науки и практики тесно связан с развитием общей и медицинской генетики, биотехнологии. Потрясающие достижения генетики позволили выйти на молекулярный уровень познания генетических структур организма, и наследования, вскрыть сущность многих серьезных болезней человека, вплотную подойти к генной терапии.

 Получила развитие клиническая генетика – одно из важнейших направлений современной медицины, приобретающих реальное профилактическое значение. Выяснилось, что множество хронических болезней человека есть проявление генетического груза, риск их развития может быть предсказан задолго до рождения ребенка на свет, и уже появились практические возможности снизить давление этого груза.

 Генетический груз включает, с одной стороны, патологические генные мутации, наследуемые от родителей и прародителей, и называемые серегационным грузом, если в виде болезни проявляются рецессивные или нелетальные доминантные мутации генов (от латинского segregatio – выщепление).

 С другой стороны, определенную часть этого груза составляют новые, вновь возникшие генные мутации (в результате мутагенных влияний внешней среды). Они не прослеживаются в восходящих поколениях и составляют так называемый мутационный генетический груз.

 Согласно данным Н.П.Дубинина, частота спонтанных генных мутаций установлена в пределах 10-10 на геном на поколение. В геноме человека имеется около 100000 генов. Расчеты показывают, что примерно у 10% людей возникают новые мутации, вызванные мутагенным воздействием факторов окружающей среды (радиационный фон Земли, действие продуктов сжигания топлива, влияния вирусов). Безусловно, частота мутаций будет значительно выше в условиях антропогенного загрязнения внешней среды. Каждый человек наследует, как минимум, 10 скрытых мутаций, опасных для здоровья. В целом по А. Кнудсону (1986), величина постнатального генетического груза составляет 0.2 т.е. у 20% членов популяции существует вероятность развития наследственных болезней (моногенных, полигенных или связанных с мутациями генов соматических клеток).

 Генетический груз проявляется, как бесплодие и спонтанные аборты, выкидыши и мертворождения, врожденные пороки и умственная отсталость. Он определяет риск гемолитической болезни новорожденных, проявления несовместимости матери и плода по ряду антигенов.

 Суммарная частота моногенных наследственных болезней пока не может быть точно оценена, она колеблется в зависимости от уровня диагностических возможностей и различна в разных этнических группах. Отдельно взятые моногенные наследственные болезни редки, но учитывая колоссальное число нозологических форм, можно определенно сказать, что наследственные болезни вносят существенный вклад в общую патологию человека. Кроме того, по выражению Г.Фанкони, редкие болезни редки до тех пор, пока они нам мало известны. В целом суммарная частота моногенных наследственных болезней в Европейских популяциях может достигать 10%, и не менее 10% приходится на полигенно наследуемые болезни.

 Пока не существует общепринятой классификации наследственных болезней. Новые открытия свидетельствуют о том, что наряду с классическими законами менделеевского наследования действуют иные, нераскрытые до конца правила и исключения. Стало известно, что так называемое девиантное наследование (дисомии одного родителя), мутации генов соматических клеток, служащих причиной хронических заболеваний, не передающихся потомству. Выяснилось существование внеядерного наследования болезней – митохондриальная патология.

 В общем виде рабочая классификация наследственных и генетически детермированных болезней может быть представлена в следующем виде:

1. Болезни, обусловленные наследуемой мутацией единственного гена (точковой мутацией – заменой основания в молекуле ДНК или делецией гена)– моногенные наследственные болезни.
2. Болезни, связанные с аддитивными мутациями нескольких генов, среди которых одна мутация может быть доминирующей (эффект главного гена, по Morton) – это полигенно наследуемые мультифакториальные или многофакторные заболевания. Решающую роль в их развитии играют неблагоприятные факторы внешней среды.
3. Болезни, обусловленные хромосомными и генными мутациями соматических клеток, они не наследуются, но могут проявляться, как хроническая нервно-психическая и соматическая патология.
4. Болезни, возникающие в результате сочетания мутаций генов половых и соматических клеток (мутации онкогенов, генов иммунопатологии).
5. Болезни, связанные с мутациями митохондриальных генов (внеядерное материнское наследование).
6. Болезни, характеризующиеся девиантным наеменделевским наследованием (оба рецессивнх мутантных гена наследуются от одного родителя – унипарентальное наследование дисомии, геномный импринтинг).

Значительное число моногенных наследственных болезней создает серьезные трудности при их диагностике. Нередко постановка точного диагноза может быть приравнена к научному исследованию, т.к. требует использования сложнейших аналитических или молекулярногенетических методов. Основные сложности состоят в связи с существованием так называемой генетической гетерогенности наследственныз болезней. Генетическая гетерогенность заключается в сходстве клинических признаков и проявлений нескольких болезней, обусловленных различными генными мутациями. Например, по клиническим признакам не всегда возможно различить синдром Марфана и гомоцистинурию. Поликистоз почек может быть связан с мутацией аутосомно-доминантного или аутосомно-рецессивного гена.

С другой стороны, дифференциальный диагноз осложняет клинический полиморфизм наследственных болезней, неполное проявление даже типичных признаков, стертые формы болезней, разная локализация патологических процессов. Например, муковисцидоз может проявиться, как мекониальный илеус у новорожденных, хронический воспалительный процесс в легких, как синдром мальбсорбции или как хроническая печеночная недостаточность.

 Осложняют диагностику фенокопии наследственных болезней, т.е. приобретенные заболевания со сходной клинической картиной. В частности, тяжелые формы рахита представляют собой фенокопии наследственного фосфат-диабета.

 В клинической генетике и педиатрии часто наблюдается так называемая имитация менделизма. Врожденные внутриутробные инфекции, токсоплазмоз, цитомегалия, краснуха, герпес-нифекция, врожденный гепатит, сифилис – могут наблюдаться у нескольких сибсов, имитируя наследование болезни. Вирус краснухи может персистировать в организме многие годы и инфекция, проявляясь у потомства (у бабушки, матери, дочери) поражениями ЦНС, органа зрения и пороками сердца, симулирует доминантное наследование. У женщин с фенилкетонурией практически всегда рождаютя дети с поражением ЦНС в связи с токсическим действием материнского фенилаланина на развивающуюся нервную систему. При этом ребенок чаще всего не наследует ген фенилкетонурии.

 Микроцефалия и хориоретинит, вызывнные токсоплазмой, могут быть распознаны, как аутосомно-рецессивный наследственный синдром. Синдром Вильямса – Беарна (аортальный стеноз, лицо эльфа, задержка умственного и физического развития) весьма сходен с врожденной рубеолярной эмбриопатией.

 Фетальный алкогольный синдром, гидантоиновый синдром могут наблюдаться у нескольких сибсов в семье, имитируя аутосомно – рецессивное наследование микроцефалии и черепно-лицевых дизостозов.

 Признаки значительного числа наследственных болезней редко повторяются во врачебной практике. Кроме того, огромный перечень известных наследственных болезней не может храниться в памяти врача.

 В связи с этим необходимы справочно-диагностические системы, хранящие в памяти ЭВМ огромный объем сведений о признаках наследственных болезней. Конечно, ЭВМ не должна ставить диагноз, но может реально помочь в выборе тактики обследования больного.

 В Московском НИИ педиатрии и детской хирургии разработана справочно-диагностическая система “ДИАГЕН” – диагностика генетических болезней. В память мшины введены признаки около 1400 синдромов и болезней моногенной и хромосомной природы. Система ориентирована на выделение узкого дифференциально-диагностического ряда и отдельных заболеваний. В ней предусмотрена возможность расширения и дополнения перечня болезней. В последней версии она включает не только описания, но типичные фотографии больных, демонстрируемые на дисплее персонального компьютера.

# ***§7. Генная терапия.***

 Не подлежит сомнению, что радикальным методом лечения наследственных моногенных болезней должна стать генная терапия, однако, лишь в самые последние годы появились реальные предпосылки для ее практического применения. Значительно раньше появились эффективные методы консервативной терапии – они не изменяют генотип, но направлены на коррекцию метаболических или иммунологических дефектов, возникающих под влиянием мутантных генов. При раннем распознавании болезни с помощью этих методов удается моделирование нормального фенотипа путем целенаправленной диетотерапии, введения витаминов, гормонов, недостающих белков, микроэлементов.

 Генная терапия – это метод введения фрагмента ДНК в клетки больного человека с целью замещения функции мутантного гена и лечения наследственных болезней.

 Еще в конце 60-х годов выяснилось, что клетки животных и человека способны поглощать экзогенную ДНК, встраивать ее в свой геном, после чего проявляются экспрессия введенных генов, в частности, в виде синтеза отсутствовавших ранее белков и ферментов. Были разработаны методы доставки ДНК в клетки с помощью вирусов и других носителей.

 Впервые попытка генной терапии в клинике была предпринята М.Клайном в 1983 году., когда им было осуществлено введения нормального бета-глобинового гена больным бета-талассемией. Позднее была разработана методика генной терапии наследственной недостаточности аденозин-деаминазы (тяжелый иммунодефицит): нормальный ген был введен в клетки костного мозга больного и после их ретрансплантации восстановилась активность фермента, состояние больного улучшилось. Проведены клинические эксперименты по генотерапии рака. В лейкоциты больных злокачественной меланомой и поздними стадиями рака были введены гены, маркирующие злокачественные клетки (чтобы их могла узнавать имунная система). У половины больных размеры опухолей уменьшились в два раза и более.

 В настоящее время насчитывается более 40 заболеваний, при которых испытывается генная терапия – от редких форм (недостаточность аденозин-деманиазы) до распространенных, таких как рак, болезни сердечно-сосудистой системы и иммунодефициты. Весьма важно, что фрагменты ДНК и соответствующие гены были введены в клетки-мишени, которые были бы способны к последующему делению (клетки печени, стволовые клетки костного мозга и т.п.).

 Самая сложная проблема – перенос фрагмента ДНК (гена) в клетку. В большинстве случаев для этих целей используются генетически модифицированные вирусы или вирусные векторы, и чаще всего мышиные ретровирусы. Они способны инфицировать любую и вместе с желаемым фрагментом ДНК легко включаются в геном клетки-хозяина ДНК для того, чтобы превратить ретровирусы-векторы, из них с помощью генно-инженерных методов удаляются нуклеотиды, ответственные за их размножение, однако введенный с вирусом-вектором ген передается дочерним клеткам при клеточном делении. Однако, эти векторы не годятся для введения ДНК-фрагментов в неделящиеся клетки человека, например, в нейроны. Они мало пригодны для переноса генов в клетки, отличающиеся низкой митотической активностью в клетки эпителия дыхательных путей. Эти обстоятельства обусловили поиск других вирусных векторов, среди которых внимание привлекли аденовирусы. Из них также удаляются нуклеотиды, ответственные за репликацию. Аденовирусы могут переносить ДНК в неделящиеся клетки, чем отличаются от ретровирусов. Но в этом случае переносимая аденовирусом ДНК не встраивается в геном клетки хозяина, она остается вне хромосом, хотя и проявляет генную активность. В силу эписомальной локализации она не передается дочерним клеткам. Но с другой стороны, аденовирусные векторы позволяют вводить гены в клетки нервной системы, аденовирусные векторы позволяют вводить гены в клетки нервной системы и эпителий дыхательных путей.

 В качестве вектора генов используется также вирус простого герпеса - тип 1. Этот вектор легко встраивает экзогенную ДНК в нейроны, клетки печени. Как и другие вирусы-векторы, герпес-вирус подвергается генно-инженерной обработке, ведущей у утрате его способности к размножению (деления части вирусной ДНК). Испытываются в качестве векторов ДНК парвовирусы.

 Наряду с биологическими применяют физико-химические методы введения экзогенной ДНК в клетки хозяина. Для таких целей используется конъюганты ДНК с трансферрином или асиалогликопротеином, для которых на многих клетках имеются рецепторы (лиганд-рецепторный принцип). После связывания с рецептором конъюганты ДНК поглощаются клеткой, хотя вероятность встраивания введенной ДНК в геном хозяина очень невелика. Все же такой ген может временно выполнять свои функции.

 Разработана технология микроинъекций ДНК в клетки (миоциты), а также введение генов с помощью липосом.

 Методы генной терапии постепенно входят в арсенал современных эффективных методов лечения наследственных заболеванийчеловека, что особенно важно в тех случаях, когда других возможностей просто не существует.

 Семейная гиперхолестеринемия – еще одно заболевание – кандидат для генной терапии. Как известно, это заболевание представляет высокий риск для жизни молодых людей, т.к. отличается ранним инфарктом миокарда и ранним атеросклерозом. Оно связано с отсутствием на мембранах клеток рецепторов для липопротеинов низкой плотности, что обуславливает очень высокий уровень холестерина в крови. Так как рецепторы отсутствуют на клетках печени, то пока для введения генов прибегают к частичной гепатоэктомии. С помощью ретровирусного вектора в клетки печени вводится ген рецептора липопротеинов низкой плотности, после чего гепатоциты инъецируются в полую вену. В результате содержание холестерина в крови снижается на 35-50%. Конечно, пока данная технология слишком сложна, чтобы получить широкое практическое применение.

 Наследственный дефицит гормона роста, проявляющийся выраженной низкорослостью также может быть устранен с помощью генной терапии. Ген гормона роста удалось ввести в миоциты, которые начинали продуцировать этот гормон. В ближайшее время будут проведены клинические испытания данного метода.

 Ведутся интенсивные разработки методов генной терапии рака. Одна из возможностей состоит в том, чтобы ввести в опухолевые клетки гены, продуцирующие такие белки, которые позволяют иммунной системе организма распознавать и уничтожать эти клетки (например, ген интерферона). Другой путь заключается во введении в опухолевые клетки вирусных генов, которые позволяют использовать с лечебными целями противовирусные препараты (например, ганцикловир при введении гена тимидиин-киназы вируса герпеса). Еще один путь – введение в клетки антионкогенов (генов-супрессоров опухолевого роста). Однако, все эти методы пока находятся на стадии доклинических испытаний.

 Ген муковисцидоза был введен трем больным в дыхательные пути с помощью аденовирусного вектора, за больными ведется наблюдение.

 Уже в ближайшем будущем генная терапия займет ведущее место в лечении многих болезней, считавшихся ранее неизлечимыми.

 Методы трансплантации тканей также могут быть отнесены к категории генной терапии, в частности, трансплантация костного мозга. Гены вводимых стволовых клеток могут активизировать дифференцировку многих клеточных линий – лимфоцитов, моноцитов, полинуклеаров, этитробластов. Это позволяет применять данный метод при лечении некоторых первичных иммунодефицитов гемоглобинопатий, болезни Гоше.

 Пересадка гепатоцитов открывает другую возможность лечения фенилкетонурии, гиперхолестеринемии, нодостаточности альфа-I-антитрипсина. Пересадка клеток островкового аппарата поджелудочной железы предложена для лечения ювенильной формы сахарного диабета.

 Сочетание возможностей генетики и клинической педиатрии позволит уже в недалеком будущем решать сложнейшие вопросы лечения и профилактики наследственных моногенных болезней. Современная медицинская и клиническая генетика представляет собой ярчайших пример единения науки и практики. Исследования, еще недавно представляющиеся сугубо теоретическими, в считанные годы получают реальный практический выход на благо здоровья настоящего и будущих поколений.

# ***§8. Методы исследования наследственности человека.***

 Основные генетические законы и закономерности имеют универсальное значение и в полной мере приложимы к человеку. Человек как объект генетических исследований имеет ряд особенностей. Как у объекта исследования у него есть свои достоинства и свои трудности. Трудности: большое число хромосом в кариотипе человека; продолжительность цикла развития до наступления половозрелости, человека – одноплодная особь (за одну беременность как правило рождается один ребенок), исключение – рождение близнецов; малое количество детей в браке (обычно, один ребенок); невозможно формировать необходимую схему брака, так как люди свободно скрещиваются (в основе браков лежат любые мотивы, кроме научно-исследовательских целей).

 Однако исчерпывающие знания по анатомии и физиологии человека (т.к. начиная со времен Галена и Гарвея по настоящее время велись эти исследования), большое число мутаций, пополняемых и в настоящее время, многочисленность человеческой популяции в целом позволяют всегда выбрать нужную схему брака.

 Для человека характерны все известные в генетике типы наследования признаков: доминантный, кодоминантный, рецессивный, аутосомный и сцепленный с половыми хромосомами, ограниченный полом и др.

## §8.1. Генеалогический метод.

Сущность генеалогического метода состоит в изучении родословных в тех семьях, в которых есть наследственные заболевания. Этот метод помог установить закономерности наследования очень большого числа самых различных признаков у человека, как нормальных, подобных цвету глаз, цвету и форме волос и т.п., так и сопутствующих наследственным болезням.

 Благодаря хорошо известной родословной удалось проследить наследование гена гемофилии от английской королевы Виктории. Виктория и ее муж были здоровы. Известно также, что никто из ее предков не страдал гемофилией. Наиболее вероятно, что возникла мутация в гамете одного из родителей Виктории. Вследствие этого королева Виктория стала носительницей гена гемофилии и передала его многим своим потомкам. Все потомки мужского пола, которые получили от Виктории Х-хромосому с мутантным геном, страдали тяжелым недугом – гемофилией. На рис. 1 изображено генеалогическое дерево семей, царствовавших в Европе, иллюстрирующее наследование гемофилии (признак рецессивен, сцеплен с Х-хромосомой).

Гемофилия (от гемо… и филия…)– наследственное заболевание, обусловленное недостаточностью системы свертывания крови и проявляющееся кровоточивоточивостью. Болеют главным образом мужчины, женщины – лишь носители мутантного гена и передают гемофилию сыновьям.

## §8.2. Близнецовый метод.

 У человека в среднем в одном проценет случаев рождаются близнецы. Они могут быть однояйцевыми и разнояйцевыми. Разнояйцевые, или неидентичные, близнецы рождаются в результате оплодотворения двух яйцеклеток двумя сперматозоидами. Они поэтому похожи друг на друга не более чем братья и сестры, рожденные неодновременно, и могут быть разнополыми.

 Но иногда одна оплодотворенная яйцеклетка дает начало не одному, а двум (или нескольким эмбрионам). Такие эмбрионы-близнецы развиваются всегда из единственной яйцеклетки и одного сперматозоида, они всегда либо мальчики, либо девочки. И сходство у таких близнецов почти абсолютное, так как они имеют один и тот же генотип. Таких близнецов называют однояйцевыми или идентичными, поскольку они развивались из одной яйцеклетки.

 Идентичные близнецы представляют собой большой интерес для изучения наследственности человека, так как различия между ними объясняются не различными генотипами, а влиянием условий развития т.е. среды.

## §8.2. Цитогенетический метод.

 Этот метод основывается на микроскопическом исследовании структуры хромосом у здоровых и больных людей.

 Исследования хромосом человека показали, что многие врожденные уродства и ненормальности связаны с изменением числа хромосом или изменением морфологии отдельных хромосом. У человека известно очень много различных аномалий, связанных с изменением числа или формы хромосом. Эти заболевания называются хромосомными болезнями.

 В последнее время совместными усилиями медиков и генетиков разработаны методы, позволяющие диагносцировать наличие у плода хромосомных и многих биохимических аномалий даже в период беременности.

## §8.3. Биохимические методы

 В последние годы показано, что очень многие наследственные патологические состояния у человека связаны с нарушением обмена веществ. Так, известны аномалии углеводного, аминокислотного, липидного и других типов обмена.

# ***Заключение.***

 Итак, адекватно воспринимать происходящую на наших глазах революцию в биологии и в медицине, уметь воспользоваться ее заманчивыми плодами и избежать опасных для человечества соблазнов - вот что необходимо сегодня и врачам, и биологам, и представителям других смежных специальностей, и просто образованному человеку.

 Уберечь генофонд человечества, всячески защищая его от рискованных вмешательств, и при этом извлечь максимальную выгоду из уже полученной бесценной информации в плане диагностики, профилактики и лечения многих тысяч наследственно обусловленных недугов - вот задача, которую необходимо решать уже сегодня и с которой мы войдем в новый 21-й век.

# ***Краткий словарь терминов.***

 *Аллель –* одно из возможных состояний гена, каждое из которых характеризуется уникальной последовательностью генов.

 *Аллели множественные –* серия различных аллелей одного гена, возникших мутационным путем и отличающихся друг от друга по своему проявлению, но принадлежащих одному и тому же локусу.

 *Аминокислоты –* мономеры белков.

 *Амбидекстры –* лица, одинаково успешно владеющие обеими руками.

 *Амплификация –* образование дополнительных копий гена.

 *Анализирующее скрещивание –* скрещивание гетерозиготы с рецессивной гомозиготой (особь-анализатор), позволяет определить число сортов гамет, образующихся у гибрида.

 *Анафаза –* одна из стадий митоза или мейоза, во время которой хромосомы расходятся к противоположным полюсам клетки.

 *Анеуплодия –* явление, при котором клетки имеют несбалансированный набор хромосом.

 *Антиген –* чужеродная белковая молекула, индуцирующая синтез антитела.

 *Аутосомы –* все хромосомы, кроме половых; в соматических клетках каждая аутосома представляет дважды.

 *Вырожденность генетического кода –* одной аминокислоте соответствует несколько кодонов. Замена третьего основания кодона не всегда приводит к замене аминокислоты.

 *Гамета –* половая клетка, содержащая гаплоидный набор хромосом.

 *Гаплоидный набор хромосом –* это такой набор хромосом, в котором каждая хромосома уникальна, т.е. представлена один раз.

 *Гемералопия (куриная слепота)* – неспособность видеть при ночном и сумеречном освещении. Тип наследования – чаще рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой, реже – рецессивный или доминантный аутомсомный.

 *Гемофилия* – снижение свертываемости крови, имеется несколько форм. Тип наследования – наиболее распространенный – рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой.

 *Ген* – участок ДНК, кодирующий синтез одной из видов РНК. В его состав входят участки: промотор, палиндром, смысловая часть, состоящая из экзонов и интронов, а также участок терминации.

 *Геном* – совокупность генов в гоплоидной клетке.

 *Генотип* – совокупность ядерных генов организма.

 *Генофонд* – совокупность аллелей, встречающихся у особей данной популяции.

 *Гомозигота* – особь, несущая одинаковые аллели в данном локусе гомологичных хромосом.

 *Группа сцепления* – совокупность всех генов, локализованных в хромосоме.

 *Дальтонизм* – цветовая слепота, тип наследования – сцепленный с полом, рецессивный.

 *ДНК* – дезоксирибонуклеиновая кислота – биологическая макромолекула, носитель генетической информации.

 *ДНК-*полимеразы – ферменты, участвующие в синтезе ДНК.

 *Доминирование* – один из аллелей, принадлежащих одному локусу, отчетливо подавляет проявление другого, рецессивного аллеля.

 *Евгеника* – область биологии, пропагандирующая возможность улучшения человека генетическими методами.

 *Зигота* – диплоидная клетка, образующаяся в результате слияния яйцеклетки и сперматозоида.

 *Иммунитет* – Устойчивость (резистентность, сопротивляемость, невосприимчвость) организма к различным факторам, позволяющая сохранить собственную целостность и биологическую индивидуальность.

 *Интерфаза* – фаза клеточного цикла между делениями клетки, подразделяемая на пресинтетический (G1), синтетический (S) и постсинтетический (G2) периоды.

 *Кариотип* – совокупность хромосом организма (диплоидный набор), определяемая величиной, формой и числом хромосом.

 *кДНК* – одноцепочечная ДНК, синтезированная путем обратной транскрипции с мРНК при участии ревертазы.

 *Код генетический* – единая система записи наследственной информации в ДНК.

 *Кодон (триплет)* – проследовательность трех нуклеотидов в молекуле ДНК (или мРНК), кодирующая одну из аминокислот в молекуле белка или определяющая “знаки пунктуации” при считавании информации.

 *Кодоминирование* – проявление у гетерозиготных особей признаков обоих аллелей.

 *Компауд* – генотип, состоящий из двух различных аллелей одного локуса, встречается в случае множественного аллелихма.

 *Комплементарность* – последовательность соответствующих оснований в противоположных цепях ДНК (А-Т, Г-Ц).

 *Локус* – место положения гена в хромосоме.

 *Мейоз* – процесс деления клетки, приводящий к уменьшению числа хромосом в дочерних клетках вдвое (п).

 *Митоз* – тип деления клетки, при котором дочерние ядра несут такле же число хромосом, что и дочерняя клетка.

 *Модификация* – фенотипические наследственные изменения, возникающие пдо действием различных факторов среды.

 *Мутаген* – фактор, вызывающий мутацию.

 *Мутации* – изменения в структуре генетического материала данного организма.

 *Неоплазма* – опухолевая ткань.

 *Нуклеотид* – мономер ДНК ил РНК, в состав которого входят азотистые основания, углевод и остаток фосфорной кислоты.

*Онтогенез* – индивидуальное развитие организма.

 *Полиморфизм* – одновременное присутствие в популяции нескольких форм гена или признака.

 *Половые хромосомы* – хромосомы, различающиеся у двух полов, обычно обозначаются как Х и Y.

 *Популяция* – совокупность особей определенного вида, в течение достаточно длительного времени (большого числа поколений) населяющих определенный ареал, внутри которого практически осуществляется та или иная степень панмиксии и нет заметных изоляционных барьеров, которая отдалена от соседних, таких же совокупностей данного вида, той или иной степенью давления тех или иных форм изоляции.

 *Раса* – группа людей, обладающих общими свойствами и признаками, обусловленными общими свойствами и признаками, обусловленными генетической конституцией, свободноскрещивающихся и дающих плодовитое потомство.

 *Рецессивный ген* – ген, проявление которого подавляется другими аллелями данного гена.

 *Рибосома* – органоид цитоплазмы, состоящий из большой и малой субчастиц, на которой происходит синтез полипептида.

 *РНК* – рибонуклеиновые кислоты – одноцепочные полимерные молекулы нуклеиновых кислот, участвующие в процессах биосинтеза белка.

 *Сайт* – участок молекулы нуклеиновой кислоты.

 *Фенокопии* – ненаследственное изменение фенотипа, сходное с проявлением определенных мутаций.

 *Фенотип* – совокупность внешних признаков организма на данном этапе онтогенеза, формирующихся в результате взаимодействия генотипа и внешней среды.

 *Фертильность* – плодовитость.

 *Хроматин* – представляет собой молекулу ДНК в комплексе с блоками-гистонами. В результате конденсации размеры ДНК уменьшаются, что приводит к образованию хромосом.

 *Хроматиды* – субъединицы редуплицированной хромосомы, будущие хромосомы.

 *Хромосомы –* суборганоиды ядра, видимые в период деления клетки, имеют определенную формулу и структуру, содержат большое число генов, способны к самовоспроизведению.

*Эукариоты* – организмы, клетки которых имеют ядро, окруженное мембраной.

*Ядро* – жизненно важный органоид эукариотических клеток, особенностью которого является наличие генетического материала (ДНК).

*Яйцеклетка* – половая клетка, образующаяся в гаметогенезе у женщин.

# ***Список используемой литературы.***

1. Н. П. Дубинин "Генетика" Кишинев, "Штиинца", 1985 г.
2. "Проблемы медицинской генетики" Москва, "Медицина",1970 г.
3. Н. П. Дубинин "Генетика - страницы истории" Кишинев, "Штиинца", 1988 г.

4. В. Н. Горбунов, В. С. Баранов, "Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний" Санкт-Петербург, 1997 г.

5. Н. П. Дубинин "Новое в современной генетике", Москва, "Наука", 1986 г.

6. Н. П. Дубинин "Очерки о генетике", Москва, "Советсткая Россия", 1985 г.

1. Медицинская газета N 34-35 от 29.04.98 стр.9.
2. Ю. Е. Вельтищев, Л. З. Казанцева, В. П. Ветров “Клиническая Генетика и педиатрия”, Москва, 1994 г.
3. Н. Н. Приходченко, Т. П. Шкурат “Основы генетики человека”, Ростов-на-Дону, 1997 г.
4. А. Х. Эмери “Антентальная диагностика генетических болезней”
5. Ю. Е. Вельтищев “Этика, медицинская деонтология и биоэтика в педиатрии”, Москва, 1997 г.
6. Общая биология: Учеб для 10-11 кл. сред. Шк. Д.К. Беляев, А. О. Рувинский, Н. Н. Воронцов и др. – М.: Просвещение, 1991. – 271 с.
7. Ю. Е. Вельтищев, В. В. Фокеева “Экология и здоровье детей. Химическая экопатология”, Москва, 1996 г.
8. Большой энциклопедический словарь. – 2-е изд., перераб. И доп. – М.: Большая Российская энциклопедия, 1998, - 1456 с.