

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив

Предисловие

Книга 1. Молекулярная цитология

Глава 1. Световая микроскопия. Строение и функция
клеточного ядра

Глава 2. Структурная организация эукариотической клетки.
Строение и функция плазматической мембраны

Глава 3. Закономерности существования клетки во времени

Глава 4. Половые клетки. Мейоз

Книга 2. Общая генетика

Глава 5. Структура и экспрессия гена

Глава 6. Закономерности наследования. Мобильные
генетические элементы

Глава 7. Хромосомная теория наследственности.
Комбинативная и мутационная изменчивость

Глава 8. Фенотипическая изменчивость. Эпигенетическая
модификация

Книга 3. Медицинская генетика

Принятые сокращения и условные обозначения 463

Глава 9. Клинико-генеалогический метод.
Косвенная ДНК-диагностика..... 464

Глава 10. Хромосомы человека. Цитогенетическая диагностика..... 515

Глава 11. Полиморфизм генов. Прямая ДНК-диагностика..... 564

Глава 12. Геном человека. Генная инженерия..... 598

Толковый словарь терминов..... 632

Литература..... 646

Электронные справочные ресурсы учебника..... 648

Предметный указатель..... 650

Именной указатель..... 652

Книга 4. Молекулярная биология развития

Глава 13. Общая эмбриология

Глава 14. Генетика раннего эмбриогенеза

Глава 15. Филогенетика живых систем

Глава 16. Генетика и антропология

Книга 5. Среда обитания человека

Глава 17. Неживая природа

Глава 18. Микроорганизмы (вирусы и прокариоты)
и их переносчики

Глава 19. Простейшие одноклеточные организмы и их переносчики

Глава 20. Грибы и грибоподобные организмы

Книга 6. Медицинская гельминтология

Глава 21. Эволюция червей и их симбиотических отношений
с человеком

Глава 22. Трематоды

Глава 23. Цестоды

Глава 24. Нематоды

Книга 7. Справочно-методические материалы

Глава 25. Объединённый толковый словарь терминов

Глава 26. Объединённая библиография

Глава 27. Авторский индекс

Глава 28. Предметный указатель

Глава 29. Принятые сокращения и условные обозначения

Книга 8. Хрестоматия и дополнительные материалы

Глава 30. Теория биологии и медицины: предметная область
и создатели – исторический ракурс (от Аристотеля
до молекулярных биологов)

Глава 31. Методология и практика научной медицины и врачебного
искусства

Глава 32. Хронология научно-технических и методических
достижений в биологии и медицине

Глава 33. Список лауреатов Нобелевской премии по физиологии
или медицине (1901–2020)

Глава 34. Знаменитые умы о биологии, медицине и науке вообще

Глава 9

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД. КОСВЕННАЯ ДНК-ДИАГНОСТИКА

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Человек — специфический объект генетического анализа.

- ▶ Для человека неприменим основной метод генетических исследований, а именно: метод экспериментальной гибридизации, поскольку данный метод вступает в непреодолимое противоречие с общечеловеческими нормами морали и Декларации ООН о «Правах человека».
- ▶ Редкая смена поколений (в среднем через 25 лет) не даёт исследователю возможность обследования более трёх поколений одной семьи одновременно.
- ▶ Малое количество детей в современной семье не позволяет проследить расщепление признаков по законам Менделя.
- ▶ Большое количество групп сцепления (23 у женщин и 24 у мужчин) также затрудняет анализ.
- ▶ В то же время есть и положительные стороны. Прежде всего, человек относится к одному из хорошо изученных биологических видов. Человечество обладает материальной культурой (письменные и иные источники информации, в частности истории болезни, акты рождения и смерти). И наконец, врач может установить личный (речевой) контакт с пациентом при его обследовании.

Клинико-генеалогический метод

Генеалогический метод — изучение родословной (генеалогического древа), с помощью которого прослеживается распределение какого-либо признака в семье или роду с указанием типа

родственных связей между членами родословной. В медицинской генетике такой метод называется клинико-генеалогическим. Это один из самых распространённых методов изучения генетики человека. С его помощью были установлены закономерности наследования многих признаков человека, а также выявлены заболевания, имеющие наследственную природу. Достоинствами данного метода являются его простота и доступность как для врача, так и для пациента. Клинико-генеалогический метод считается универсальным и широко применяется при решении медицинских (практических) и фундаментальных (теоретических) задач, например при:

- ▶ установлении наследственного характера признака;
- ▶ определении типа наследования признака или заболевания;
- ▶ оценке пенетрантности гена;
- ▶ анализе сцепления генов и картировании хромосом;
- ▶ изучении интенсивности мутационного процесса;
- ▶ установлении типов взаимодействия генов.

Клинико-генеалогический метод включает в себя два основных этапа: 1) составление родословной и 2) анализ родословной.

Как правило, родословная составляется для изучения одного или нескольких признаков, однако при изучении более двух признаков одновременно становится трудно установить характер наследования.

Существует правило: чем больше поколений вовлечено в составление родословной и чем более обширной будет информация о членах родословной, тем более точным будет результат. Обычно данные собираются в форме опроса и/или с изучением медицинских карт (историй болезни) семьи. Делать окончательные выводы только на основе опроса и анализа родословной будет неверным. С целью подтверждения сделанных выводов необходимо проводить дополнительные клинические и лабораторные исследования. Для составления родословной используют специальные символы (рис. 9.1).

Отправной точкой для составления и анализа родословных является человек (пробанд). Обычно это или больной, или носитель определённого признака, наследование которого необходимо изучить. В состав родословной вносятся исключительно биологические родственники, родство между которыми указывается

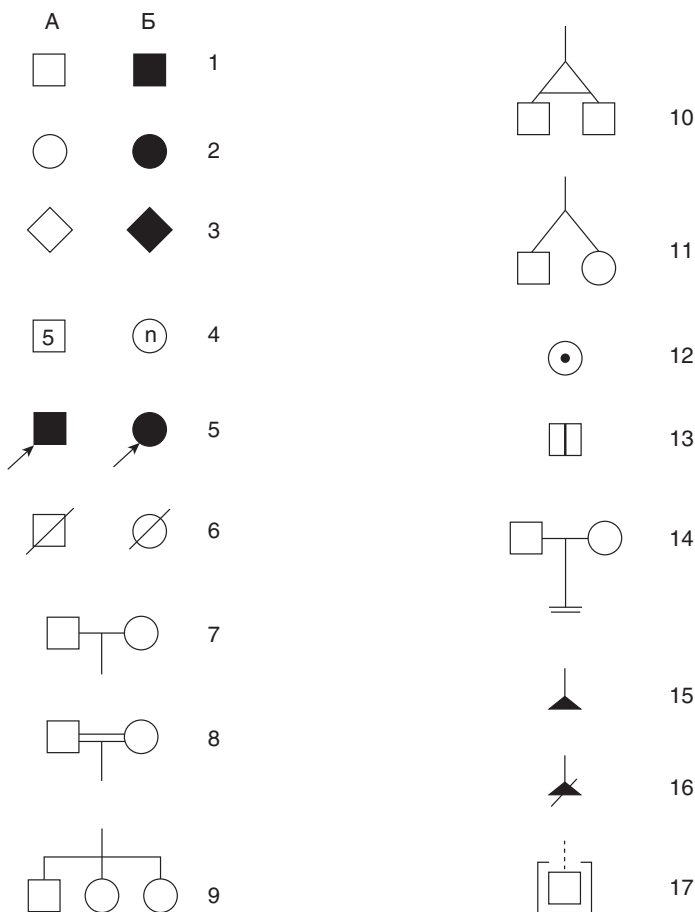


Рис. 9.1. Основные символы, рекомендуемые к использованию при составлении родословной: 1 — лица мужского пола; 2 — лица женского пола; 3 — пол неизвестен (А — здоровые, Б — больные); 4 — несколько человек (А — число известно, Б — число неизвестно); 5 — пробанд; 6 — умершие; 7 — брак; 8 — родственный брак; 9 — сибсы (дети одной родительской пары); 10 — монозиготные близнецы; 11 — дизиготные близнецы; 12 — облигатный гетерозиготный носитель мутантного гена (клинически здоров и не заболеет); 13 — носитель мутантного гена на пресимптоматической стадии (имеет высокий риск заболеть по достижении соответствующего возраста); 14 — бездетный брак; 15 — выкидыш; 16 — медицинский аборт; 17 — усыновление [из: Иллариошкин С.Н. и др., 2002]

связующими линиями. Членов родословной одного поколения размещают на одном уровне и каждое поколение обозначают римскими цифрами. Членов родословной (индивидов) в одном поколении — арабскими.

Перед составлением родословной очень важно установить характер признака: является ли он наследуемым или же приобретённым. Например, если беременная женщина работала в неблагоприятных условиях при каждой беременности, то вполне возможно, что потомство будет обнаруживать сходные фенотипические признаки, что вовсе не служит свидетельством наследственного характера (см. Общая генетика, глава 8). Исследуя разные поколения, можно с большей вероятностью исключить действие сходных внешних факторов. После того как наследственная природа установлена, можно составить родословную и определить тип наследования.

Возможные ошибки при анализе родословных могут быть связаны с неверным определением отцовства (является ли мужчина биологическим отцом). В некоторых социальных группах неточности определения отцовства составляют 15–20%. Также следует учитывать ошибки памяти при опросах членов родословной.

Наследование моногенных признаков у человека

Выдающийся медицинский генетик Виктор Мак-Кьюсик в 1966 г. создал и опубликовал каталог нормальных и патологических признаков человека, подчиняющихся правилам менделевского наследования, — МИМ (*Mendelian Inheritance in Man*). В настоящее время существует описание более 20 000 фенотипов, среди которых 5000 имеют установленный тип наследования. Этот труд претерпел уже 12 изданий и на сегодняшний день существует в виде удобной онлайн интернет-базы данных — ОМИМ (*Online Mendelian Inheritance in Man*), доступной по ссылке <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. Моногенные болезни, обусловленные мутациями в одном гене, подчиняются менделевским законам наследования и составляют 18% случаев наследственных заболеваний. К настоящему времени в базе данных ОМИМ описано 4026 фенотипов, для которых известна молекулярная основа патогенеза, и 1719 фенотипов, для которых она неизвестна. База данных *Disease Ontology* («Онтология заболеваний») среди прочих

заболеваний также включает в себя каталог наследственных болезней (<https://disease-ontology.org/>) с перекрёстными ссылками на другие медицинские электронные базы данных.

Тип наследования (характер сегрегации патологических признаков в ряду поколений) является важнейшей и постоянной характеристикой любого моногенного заболевания. Каждому из типов наследования свойственны свои строго определённые *менделевские законы*. В настоящее время выделяются следующие типы наследования моногенных болезней человека:

- ▶ аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный — характерны для заболеваний, гены которых локализованы на аутосомах;
- ▶ X-сцепленный доминантный и рецессивный — характерны для заболеваний, гены которых расположены на X-хромосоме;
- ▶ Y-сцепленный (голандрический) — характерен для редких фенотипических признаков, определяемых генами Y-хромосомы;
- ▶ митохондриальный (материнский) — характерен для заболеваний, связанных с мутациями митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Аутосомно-доминантный тип наследования

Аутосомно-доминантный тип наследования болезни встречается в случаях, когда патологический ген является доминирующим (по отношению к нормальному гену из той же пары) и определяет развитие симптомов заболевания не только в гомозиготном, но и в гетерозиготном состоянии — на одной из двух гомологичных неполовых хромосом (аутосом).

Обычно при аутосомно-доминантных заболеваниях в браке больного и здорового членов семьи распределение аллелей имеет вид $Aa \times aa$ (где A — доминантный мутантный ген, a — рецессивный нормальный ген) (рис. 9.2).

Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования имеет характерные признаки (рис. 9.3):

1. Прямая передача болезни от одного или обоих родителей своим потомкам («вертикальная» передача болезни); нередко может проследиваться манифестация заболевания в нескольких поколениях.

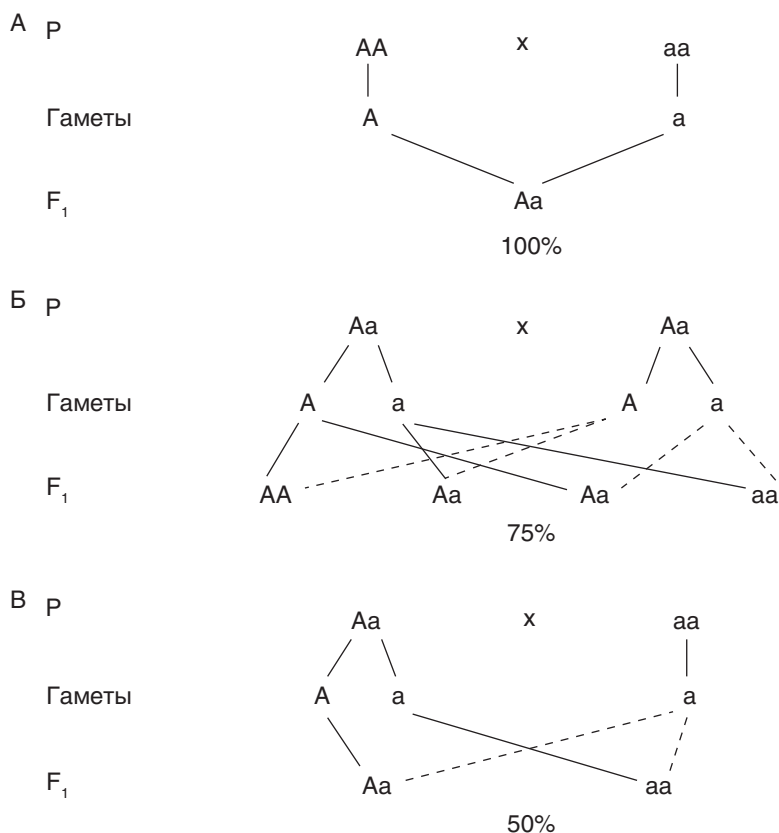


Рис. 9.2. Распределение аллелей гена заболевания и вероятность проявления доминантного признака у потомства различных пар: А — больной родитель имеет два доминантных мутантных гена; Б — каждый из родителей болен и имеет по одному доминантному мутантному гену; В — больной родитель имеет один доминантный мутантный ген

- Соотношение больных и здоровых лиц среди потомков больного индивидуума приближается к показателю 1:1 (50%). Другими словами, для каждого из детей — потомков больного родителя риск унаследовать мутантный ген, то есть риск возникновения заболевания, составляет 50%.

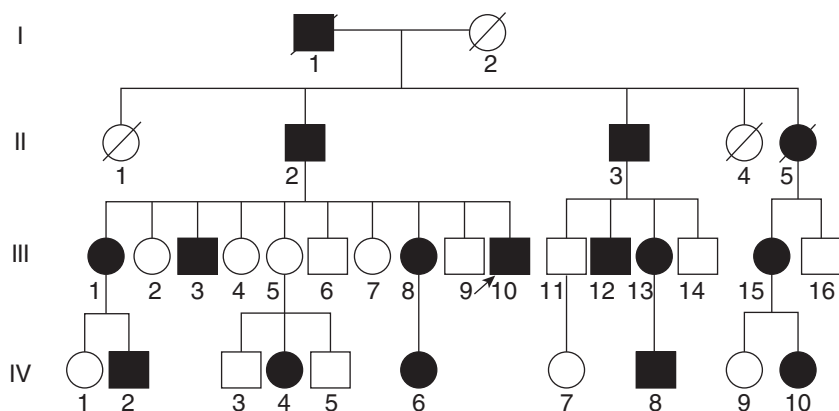


Рис. 9.3. Родословная семьи с аутосомно-доминантным заболеванием (например, болезнь Хантингтона, миотоническая дистрофия, синдром Марфана, большинство вариантов моторно-сенсорной невропатии Шарко–Мари–Тута) [из: Иллариошкин С.Н. и др., 2002]

3. Мужчины и женщины подвержены заболеванию обычно в равной степени; в редких случаях может наблюдаться более высокая пенетрантность гена и более тяжёлое течение заболевания у лиц одного пола, чаще у женщин.

Доминантные гены обладают различной *пенетрантностью*, то есть вероятностью проявления мутантного гена у его носителей (см. Общая генетика, глава 8). Пенетрантность гена составляет 100%, если в семье заболевают все носители мутации. При неполной пенетрантности отдельные члены семьи — заведомые носители мутации — могут оставаться клинически здоровыми, но передавать мутантный ген и заболевание своим детям; в таких случаях говорят о «пропуске поколения» в родословной (см. рис. 9.3, поколение — III, лицо женского пола — 5). При данном типе наследования отсутствие симптоматики у родителей больного может объясняться неполной пенетрантностью мутантного гена, ложным отцовством или возникновением мутации *de novo*.

Доминантные гены обладают также различной *экспрессивностью*, то есть выраженностью спектра клинических проявлений болезни у носителей мутации (см. Общая генетика, глава 8). Высокая экспрессивность мутантного гена приводит к возникновению

развёрнутой клинической картины болезни, низкая — к манифестации стёртой её формы («фрустрированная» форма, *forme fruste*). Правильная диагностика таких стёртых форм исключительно важна для медико-генетического консультирования, поскольку лица с тяжёлой и стёртой клиникой равным образом являются носителями мутантного гена и могут передать заболевание потомкам.

Известны редкие примеры аутосомно-доминантных заболеваний, развивающихся в результате наследования рецессивных мутаций (доминирование на уровне организма, а не клетки). Это возможно в двух следующих случаях.

1. Для проявления фенотипа необходимо, помимо одной унаследованной всеми клетками организма мутации, возникновение *второй мутации* на уровне соматической клетки. Например, при семейной ретинобластоме гетерозиготное носительство рецессивной мутации в гене *RB1* не сопровождается какой-либо патологией. Однако формирование на протяжении жизни ещё одной мутации *RB1* хотя бы в единственной клетке сетчатки (что само по себе является относительно нередким событием) приводит к полной инактивации гена и развитию ретинобластомы из мутантного клеточного клона.

2. В случае *геномного импринтинга* ген транскрибируется только с хромосомы, унаследованной от одного из родителей (отца либо матери). В такой ситуации «доминантная» передача болезни в родословной будет зависеть от пола родителя, передающего болезнь.

Аутосомно-рецессивный тип наследования

Аутосомно-рецессивный тип наследования наблюдается при заболеваниях, для манифестации которых необходимо присутствие мутантного гена в гомозиготном состоянии, то есть на обеих гомологичных хромосомах. Гетерозиготные носители мутации остаются клинически здоровыми благодаря тому, что белковый продукт второй (нормальной) копии данного гена синтезируется в количестве, достаточном для поддержания соответствующей функции на физиологическом уровне. В типичных случаях аутосомно-рецессивного наследования генотип родителей больных имеет вид $Aa \times Aa$, где a — рецессивный мутантный ген, A — доминантный нормальный ген (рис. 9.4). Если больной вступает в брак с другим больным с тем же заболеванием (тип брака $aa \times aa$)

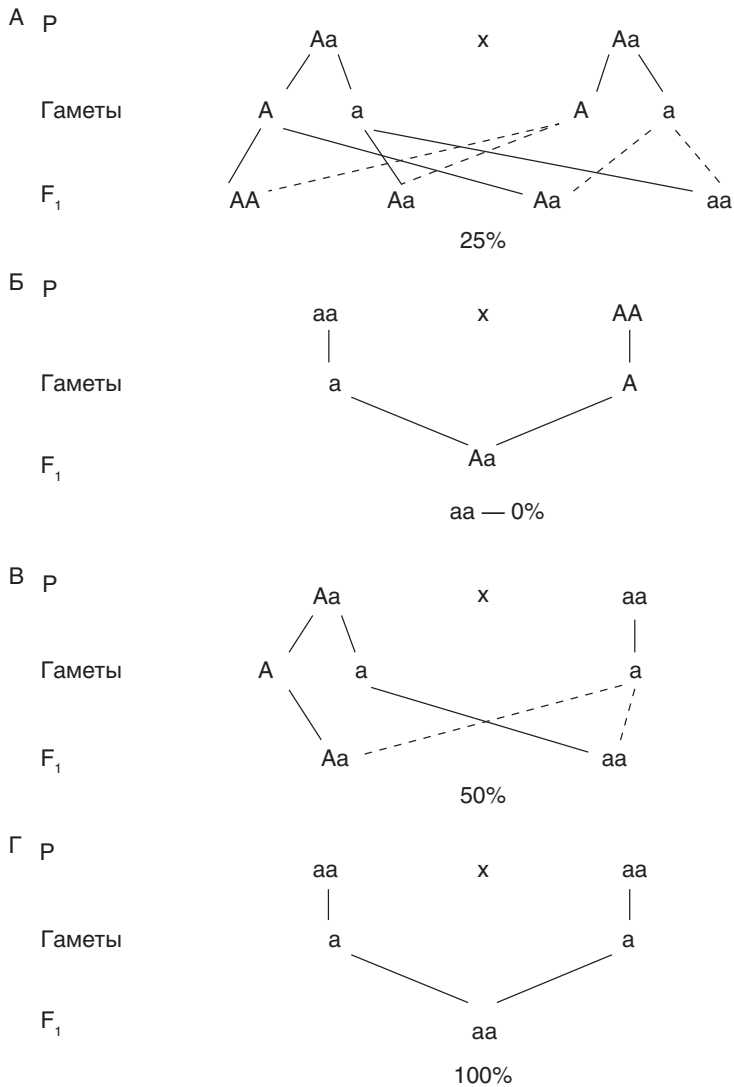


Рис. 9.4. Распределение аллелей гена заболевания и вероятность проявления рецессивного признака у потомства различных пар. А — оба родителя имеют рецессивный мутантный ген (носители). Б — один из родителей имеет два рецессивных мутантных гена. В — один из родителей болен, второй является носителем рецессивного мутантного гена. Г — оба родителя больны

либо с гетерозиготным носителем мутации в том же гене ($aa \times Aa$), то такой характер передачи ауtosомно-рецессивного заболевания называется *псевдоминантным*.

Родословная с ауtosомно-рецессивным типом наследования имеет характерные признаки (рис. 9.5):

1. Болезнь проявляется в одном поколении среди *сибсов*, то есть среди братьев/сестёр — детей одной родительской пары; родители при этом клинически здоровы («горизонтальная» передача болезни).
2. Доля поражённых сибсов среди всех потомков определённой родительской пары составляет около 25%; риск развития заболевания у каждого ребёнка соответствующей родительской пары также составляет 25%.
3. У родителей больных детей часто имеет место кровнородственный брак. Поскольку у близких родственников в генотипе присутствует много одинаковых рецессивных аллелей, в том числе и мутантных, то частота встречаемости этих аллелей в гомозиготном состоянии у их потомков при кровнородственных браках увеличивается.
4. Мужчины и женщины подвержены заболеванию в равной степени.

В большинстве современных семей (с учётом небольшого числа детей у родительских пар) ауtosомно-рецессивные болезни находят выражение в виде спорадических, то есть единичных, случаев; в такой ситуации отсутствие семейного анамнеза не снимает вопрос о генетической природе болезни и не исключает 25% риск появления её повторных случаев при рождении других детей у данной родительской пары.

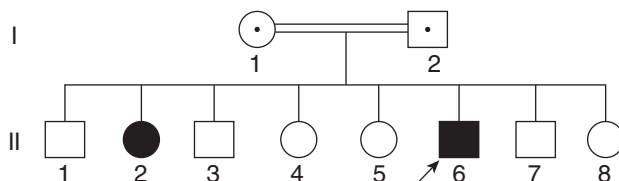


Рис. 9.5. Родословная семьи с ауtosомно-рецессивным заболеванием (например, муковисцидоз, фенилкетонурия, атаксия Фридрейха, спинальная амиотрофия Верднига–Гофмана) [из: Иллариошкин С.Н. и др., 2002]

Х-сцепленный рецессивный тип наследования

При локализации мутантного гена в Х-хромосоме имеет место наследование, *сцепленное с полом*. В абсолютном большинстве случаев такие гены являются рецессивными, а тип наследования заболевания — *Х-сцепленным рецессивным*. Поскольку Х- и Y-хромосомы не гомологичны, у мужчин даже рецессивный ген, расположенный на единственной Х-хромосоме, не имеет своей пары (состояние *гемизиготности*) и является манифестирующим; напротив, у женщин-гетерозигот мутация на одной из Х-хромосом компенсируется нормальным геном, расположенным на второй копии Х-хромосомы. Таким образом, при Х-сцепленном рецессивном типе наследования заболевание проявляется у мужчин, унаследовавших от матери мутантную хромосому (рис. 9.6).

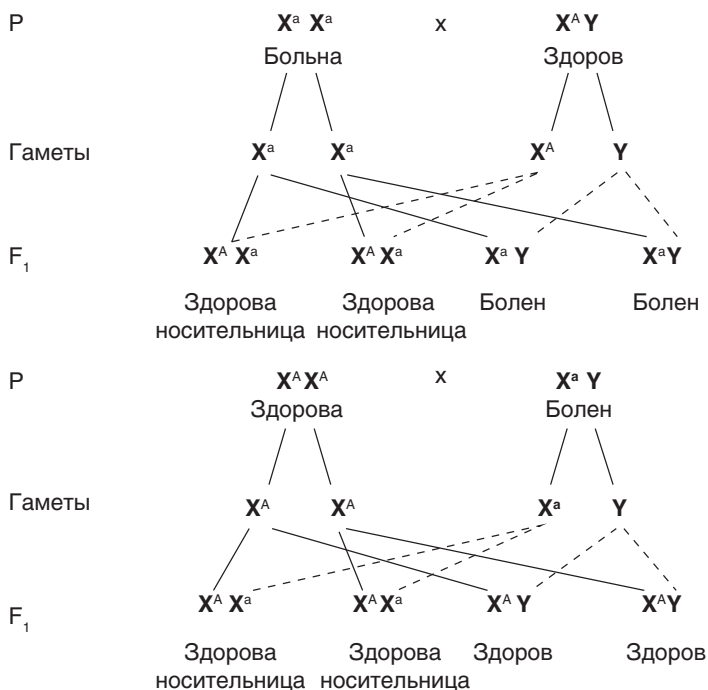


Рис. 9.6. Возможные генотипы и фенотипы потомков в браке больной женщины рецессивным Х-сцепленным заболеванием и здорового мужчины (верхняя панель) и больного мужчины и здоровой женщины (нижняя панель)

Родословная при X-сцепленном рецессивном типе наследования имеет характерные признаки (рис. 9.7):

1. Заболевают только мужчины (исключения из этого правила крайне редки и рассматриваются ниже).
2. Заболевание передаётся клинически здоровыми женщинами-носительницами половине сыновей.
3. Отсутствует прямая передача болезни от мужчин их сыновьям (сыновья всегда наследуют от отца нормальную Y-хромосому).
4. Все дочери больных-мужчин являются клинически здоровыми гетерозиготными носительницами мутации.

В связи с тем, что женщины — носительницы мутантного гена обычно остаются клинически здоровыми и передают болезнь лишь половине сыновей, при X-сцепленном типе наследования проследить семейный характер болезни бывает весьма непросто, а число спорадических случаев намного превышает частоту семейных форм.

Иногда у женщин носительство мутантного гена на одной из X-хромосом не компенсируется присутствием нормально функционирующей копии гена на второй X-хромосоме. Это случается при различных цитогенетических нарушениях, например при синдроме Шерешевского–Тёрнера (генотип XO) или

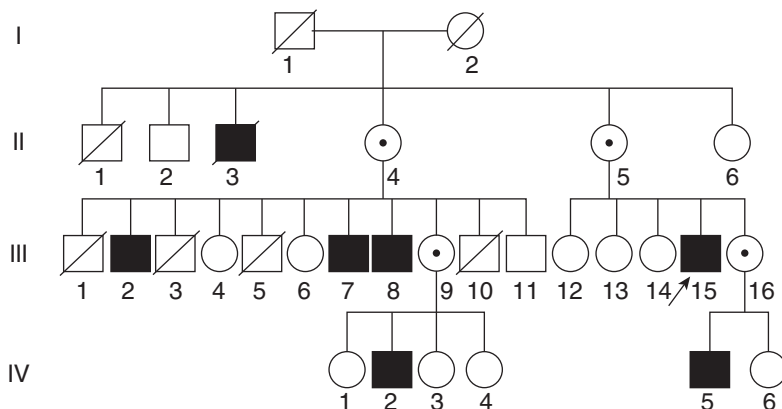


Рис. 9.7. Родословная семьи с X-сцепленным рецессивным заболеванием (например, гемофилия, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна) [из: Иллариошкин С.Н. и др., 2002]

транслокации критического участка X-хромосомы, а также при сдвиге инактивации X-хромосомы (селекции клеток, в которых активна X-хромосома, несущая мутацию). Такие женщины являются *манифестными носительницами* и могут иметь развёрнутую либо стёртую клиническую картину заболевания. Случаи манифестного носительства у женщин исключительно редки (не более 2% от общего числа больных с X-сцепленными рецессивными заболеваниями) и нуждаются в соответствующем подтверждении с использованием цитогенетических методов и методов ДНК-анализа.

X-сцепленный доминантный тип наследования

X-сцепленный доминантный тип наследования встречается, когда локализованный на X-хромосоме ген определяет развитие доминантного признака (заболевания). Данный тип наследования является весьма редким (рис. 9.8).

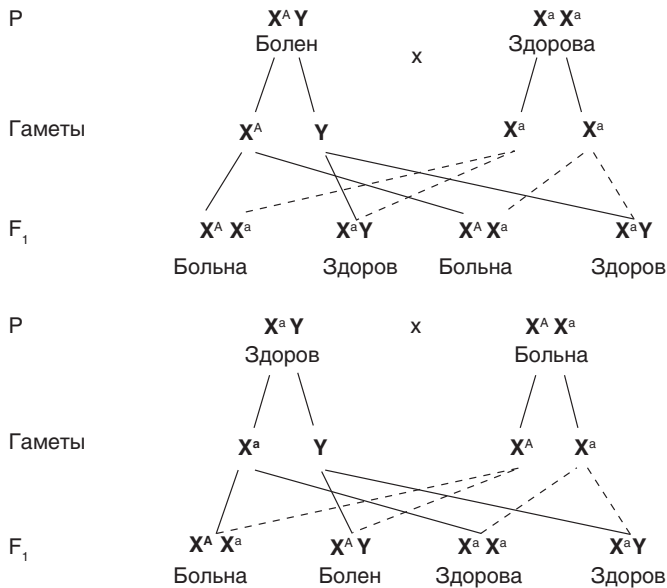


Рис. 9.8. Возможные генотипы и фенотипы потомков при X-сцепленном доминантном типе наследования заболевания. Верхняя панель — в браке больного мужчины с доминантным X-сцепленным заболеванием и здоровой женщины. Нижняя панель — в браке здорового мужчины и больной гетерозиготной женщины с доминантным X-сцепленным заболеванием