

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

В.П. Мясина, В.Н. Калаев

**ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ГЕНЕТИКЕ
ЧЕЛОВЕКА И РАДИОБИОЛОГИИ**

Учебное пособие для вузов

Издательско-полиграфический центр
Воронежского государственного университета
2009

Содержание

Предисловие	5
ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА	6
1. Человек как объект генетических исследований	6
2. Методы генетики человека	7
2.1. Генеалогический метод	7
2.2. Близнецовый метод	11
2.3. Цитогенетические методы	13
2.4. Биохимические методы	14
2.5. Популяционно-статистический метод	15
3. Изменчивость у человека	16
3.1. Ненаследственная изменчивость	16
3.2. Наследственная изменчивость	18
3.2.1. Мутационный процесс у человека	19
3.2.2. Мутагенные факторы	20
3.2.3. Классификация мутаций	21
3.2.4. Генные мутации	23
3.2.5. Хромосомные мутации	24
3.2.6. Геномные мутации	25
3.2.7. Механизмы защиты генома от мутаций	27
4. Молекулярные методы обнаружения мутаций	27
5. Наследственные болезни	32
5.1. Эволюционные аспекты и генетический груз	32
5.2. Болезни, связанные с нарушением обмена веществ	34
5.3. Хромосомные (геномные) болезни	39
6. Медико-генетическое консультирование	40
ВВЕДЕНИЕ В РАДИОБИОЛОГИЮ	42
7. Радиобиология как наука	42
7.1. Основы биологического действия радиации	43
7.1.1. Эффект разведения	44
7.1.2. Соотношение прямого и косвенного действия	
радиации при облучении клеток	44
7.2. Понятие о дозе. Единицы дозы	46
7.3. Виды биологического действия ионизирующего	48
излучения	
7.4. Понятие о радиочувствительности	48
7.5. Молекулярный механизм действия радиации	49
7.6. Повреждение структуры ДНК хромосом, возникающие	
под действием радиации	52
7.6.1. Генные мутации	52
7.6.2. Структурные перестройки хромосом	52
7.7. Модификация радиочувствительности	55
7.7.1. Радиопротекторы	56

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

1. Человек как объект генетических исследований

Генетика изучает процессы преемственности жизни на разных уровнях организации биологических систем: молекулярном, клеточном, организменном и популяционном.

Генетика человека базируется на законах и закономерностях классической генетики, которые имеют универсальное значение и применимы к человеку. Успехи теоретической генетики находят практическое применение в диагностике, профилактике и лечении ряда наследственных патологий. Генетика человека – отрасль генетики, тесно связанная с антропологией и медициной, условно подразделяется на антропогенетику, изучающую наследственность и изменчивость нормальных признаков человеческого организма, и медицинскую генетику, которая изучает наследственную патологию (болезни, дефекты, уродства и др.). Генетика человека связана также с эволюционной теорией, т. к. исследует конкретные механизмы эволюции человека и его место в природе, с психологией, философией, социологией. Наиболее интенсивно развиваются такие направления генетики человека как цитогенетика, биохимическая генетика, иммуногенетика, генетика высшей нервной деятельности, физиологическая генетика.

Из-за специфических особенностей человек, как объект генетических исследований, долгое время был труден для изучения методами классической генетики. Для человека невозможны обычные манипуляции генетического анализа – целенаправленные скрещивания и искусственное получение мутаций, невозможно создать одинаковые контролируемые условия в эксперименте, кроме того люди мало и медленно размножаются – смена поколений происходит за 30 лет, в кариотипе человека большое число морфологически сходных хромосом – 23 пары.

Поэтому до последнего времени генетические исследования на человеке заметно отставали от уровня знаний в области частной генетики других «удобных», модельных объектов – дрозофилы, кукурузы, кишечной палочки. При использовании современных методов, разработанных молекулярной и клеточной биологией, генетика человека интенсивно развивается и достигла за короткий период больших успехов.

В 1986 году группа ученых в США начала работу над проектом, позднее названным «Геном человека». Цель этого проекта заключалась в том, чтобы представить в виде карты полную последовательность (геном) ДНК человека. В 2001 году был опубликован первый предварительный набросок генома человека. Обнаружились некоторые удивительные факты.

Например, давно было известно, что большая часть ДНК человека не входит в состав генов. Новые результаты показали, что ДНК человека

содержит удивительно небольшое количество генов, которые не организованы в одну длинную последовательность, а состоят из кодирующих участков, экзонов, с вкраплениями некодирующих последовательностей – интронов. Выяснилось, что каждый ген человека кодирует несколько различных белков, а не один белок, как можно было предположить, основываясь на центральной догме молекулярной биологии.

Можно считать, что на первом этапе проекта «Геном человека» была расшифрована книга жизни. На следующем этапе предстоит выяснить, что представляют собой все гены, и как кодируемые ими белки объединяются, образуя биологический портрет человека, что будет иметь грандиозные последствия для медицины и благоденствия всего человечества.

2. Методы генетики человека

Основными методами являются: генеалогический, близнецовый, цитогенетический, популяционно-статистический, биохимический, метод генетики соматических клеток и молекулярно-генетический.

2.1. Генеалогический метод

Наиболее фундаментальный и самый старый метод генетики человека – *генеалогический анализ*, или метод анализа родословных (от греч. genus – род). Этот метод опирается на генеалогию — учение о родословных. Его сутью является составление родословной и последующий ее анализ. Впервые такой подход был предложен английским ученым Ф. Гальтоном в 1865 г. Генеалогический метод широко используется для решения как научных, так и прикладных проблем. Он позволяет выявить наследственный характер признака и определить тип наследования. Наряду с этим метод дает возможность установить сцепленное наследование, определить тип взаимодействия генов и пенетрантность аллелей. Генеалогический метод лежит в основе медико-генетического консультирования. Как правило, генеалогический метод используется в медико-генетическом консультировании в диагностических и прогностических целях.

Метод включает два этапа: составление родословных и их генеалогический анализ.

Составление родословной начинается со сбора сведений о семье человека, называемого пробандом. Обычно это больной с изучаемым заболеванием. Дети одной родительской пары называются сибсами (братья-сестры). В большинстве случаев родословная собирается по одному или нескольким признакам. Родословная может быть полной или ограниченной. Чем больше поколений прослежено в родословной, тем она полнее и тем выше шансы на получение полностью достоверных сведений. Сбор ге-

нетической информации проводится путем опроса, анкетирования, личного обследования семьи.

При составлении родословных применяют стандартные методики и обозначения. В ряде случаев приводится легенда, т. е. пояснение к принятым обозначениям. Каждый член родословной имеет свой шифр, состоящий из римской цифры и арабской, обозначающих соответственно номер поколения и номер индивидуума при нумерации поколений последовательно слева направо.

Для составления родословных используются следующие основные символы и обозначения, представленные на рисунке 1.

Первоначально интерес был в основном к характеру наследования таких признаков человека, как интеллект, специфическая одаренность, в ряде случаев – даже социальное положение. Позже широкое распространение в генетических исследованиях человека получило изучение характера наследования некоторых обычных признаков, например, цвет глаз, и оригинальных морфологических признаков. Известна, например, родословная династии Габсбургов, где у многих членов императорского дома прослежено на протяжении шести столетий наличие узкой, выступающей вперед нижней челюсти и характерной нижней губы.

Существуют следующие типы наследования морфологических признаков: аутосомно-доминантный; аутосомно-рецессивный; сцепленный с Х-хромосомой (с полом) доминантный; сцепленный с Х-хромосомой (с полом) рецессивный; голандрический.

Для заболеваний характерны те же типы наследования, что и для нормальных морфологических признаков. При анализе родословных были установлены доминантные и рецессивные признаки (таблица 1).

Частота возникновения наследственных аутосомно-рецессивных болезней находится в прямой зависимости от степени распространенности мутантного гена среди населения. Частота таких болезней особенно повышается в изолятах и среди населения с высоким процентом кровнородственных браков. Такие браки отрицательно влияют на потомство, на это указывает тот факт, что умственная отсталость среди детей от родственных браков в 4 раза выше, чем в семьях с неродственными браками.

При аутосомно-рецессивном типе наследования (как и при аутосомнодоминантном) возможны различная степень экспрессивности и пенетрантности признака. К заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования относятся многие болезни обмена веществ, среди которых фенилкетонурия, галактоземия, альбинизм, муковисцидоз и др.

Наследование заболеваний, сцепленных с полом, определяется тем, что мутантный ген расположен в Х или Y-хромосоме. У женщин имеются две Х-половые хромосомы, а у мужчин — одна Х- и одна Y-хромосома. У человека в Х-хромосоме локализовано более 200 генов.