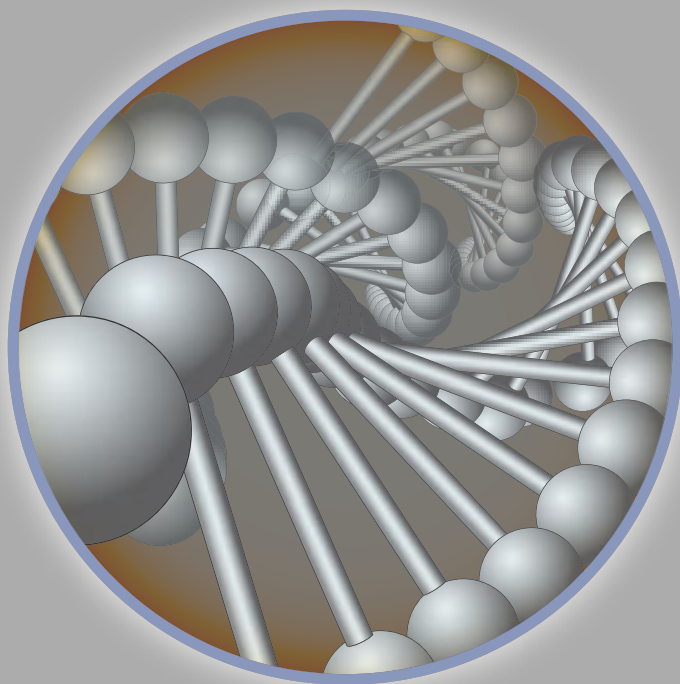


Э. Пассарг

# НАГЛЯДНАЯ ГЕНЕТИКА



# НАГЛЯДНАЯ ГЕНЕТИКА

# COLOR ATLAS OF GENETICS

Eberhard Passarge, MD  
Professor  
of Human Genetics  
Emeritus Director  
Institute of Human Genetics  
University Hospital Essen  
Essen, Germany

Fifth edition, revised  
and updated  
With 186 color plates prepared  
by Jürgen Wirth



Tieme  
Stuttgart · New York

НАГЛЯДНАЯ МЕДИЦИНА

Э. Пассарг

# НАГЛЯДНАЯ ГЕНЕТИКА

Перевод с английского  
под редакцией  
д-ра биол. наук, профессора  
Д. В. Ребрикова

2-е издание



Москва  
Лаборатория знаний

УДК 575  
ББК 28.04  
П19

Цветные таблицы:

Jürgen Wirth, Prof. of Visual Communication, Dreieich, Germany

Переводчик:

Н. С. Тихомирова

*Серия основана в 2006 г.*

**Пассарг Э.**

П19 Наглядная генетика / Э. Пассарг ; пер. с англ. под ред. д-ра биол. наук Д. В. Ребрикова. — 2-е изд. — М. : Лаборатория знаний, 2021. — 508 с. : ил. — (Наглядная медицина).

ISBN 978-5-00101-391-4

Издание в наглядной форме в виде цветных схем описывает основы, последние достижения и прикладные аспекты генетики, одной из самых динамично развивающихся биологических наук. Кроме обзора важнейших разделов, в том числе геномики, описаны генетические основы наследственных заболеваний человека, для каждого из которых указан соответствующий номер в базе данных по моногенным заболеваниям.

Для студентов и преподавателей биологических и медицинских вузов, генетиков, биохимиков, молекулярных биологов, а также всех интересующихся генетикой и генетическими основами наследственных заболеваний.

УДК 575  
ББК 28.04

**По вопросам приобретения обращаться:**

**«Лаборатория знаний»**

**Телефон: (499) 157-5272**

**e-mail: [info@pilotLZ.ru](mailto:info@pilotLZ.ru), <http://www.pilotLZ.ru>**

Copyright © 2017 of the original English language edition by Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Germany. Original title: "Color Atlas of Genetics", 5th ed. by Eberhard Passarge

© 2017 оригинальное англоязычное издание Georg Thieme Verlag KG, Штутгарт, Германия. Оригинальное название: Eberhard Passarge «Color Atlas of Genetics», 5-е изд.

ISBN 978-5-00101-391-4

© Лаборатория знаний, 2021

**Бернхарду Хорстхемке (Бенно)**

В память о тридцати годах успешной  
совместной работы

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	11	Аmplификация ДНК . . . . .	76
Благодарности . . . . .	13	Секвенирование ДНК. . . . .	78
Об авторе . . . . .	14	Высокопроизводительное секвенирование ДНК (секвенирование второго и третьего поколений) . . . . .	80
<b>Введение</b> . . . . .	<b>15</b>	Клонирование ДНК . . . . .	82
<b>Введение</b>		Библиотеки ДНК . . . . .	84
Литература, цитируемая в тексте . . . . .	29	Саузерн-блот (Саузерн-гибридизация) . . . . .	86
Рекомендуемая литература . . . . .	31	<b>Изменчивость ДНК</b>	
Избранные сайты с информацией о генетике и геноме . . . . .	32	Изменчивость генома . . . . .	88
Достижения, которые способствовали развитию генетики . . . . .	33	Гены и мутации . . . . .	90
<b>Основы</b> . . . . .	<b>41</b>	Мутации, связанные с модификацией азотистых оснований . . . . .	92
<b>Основы</b>		Мутации, возникающие в результате ошибок репликации . . . . .	94
Филогенетическое древо живых организмов . . . . .	42	<b>Обработка ДНК</b>	
Происхождение человека . . . . .	44	Репарация ДНК . . . . .	96
Из Африки: к человеку современного типа . . . . .	46	Транспозиция . . . . .	98
Клетка и ее компоненты . . . . .	48	Экспансия тринуклеотидных повторов . . . . .	100
Генетические основы процессов старения . . . . .	50	<b>Эукариотические клетки</b>	
<b>Молекулярные основы генетики</b>		Межклеточная коммуникация . . . . .	102
Углеводы . . . . .	52	Гаплоидные и диплоидные дрожжевые клетки . . . . .	104
Липиды (жирные кислоты) . . . . .	54	Регуляция клеточного цикла . . . . .	106
Аминокислоты . . . . .	56	Деление клетки: митоз . . . . .	108
Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты . . . . .	58	Мейоз в зародышевых клетках . . . . .	110
ДНК и ее компоненты . . . . .	60	Мейоз, профазы I . . . . .	112
ДНК как носитель генетической информации . . . . .	62	Гаметогенез . . . . .	114
Структура ДНК . . . . .	64	Программируемая гибель клетки . . . . .	116
Репликация ДНК . . . . .	66	Культуры клеток . . . . .	118
Поток генетической информации: транскрипция и трансляция . . . . .	68	<b>Общая генетика</b>	
Генетический код . . . . .	70	Менделевские признаки . . . . .	120
Структура гена у эукариот . . . . .	72	Передача признаков следующему поколению . . . . .	122
<b>Анализ ДНК</b>		Независимое наследование признаков . . . . .	124
Эндонуклеазы рестрикции . . . . .	74		

Фенотип и генотип: применение в генетическом консультировании	126	Взаимодействие ДНК и белков	186
Расщепление по генотипу	128	Другие механизмы регуляции транскрипции	188
Моногенное наследование	130	Некодирующие РНК	190
Сцепление генов и рекомбинация	132	Нокаут гена	192
Сцепление генов и анализ сопряженности	134	<b>Эпигенетическая изменчивость</b>	
Генетика количественных признаков	136	Метилирование ДНК	194
Распределение аллелей в популяции	138	Обратимые изменения структуры хроматина	196
Закон Харди–Вайнберга	140	Геномный импринтинг	198
Географическое распределение аллелей	142	Инактивация X-хромосомы у млекопитающих	200
Близкородственное скрещивание	144	<b>Сигнальные пути</b>	
Близнецы и процесс их образования	146	Проведение сигнала в клетке	202
<b>Хромосомы</b>		Гетеродимерные G-белки	204
Хромосомы и гены	148	Сигнальные пути TGF $\beta$ и Wnt/ $\beta$ -катенина	206
Структурная организация хромосом	150	Сигнальные пути Hedgehog и TNF	208
Функциональные элементы хромосом	152	Сигнальный путь Notch/Delta	210
Нуклеосомы	154	<b>Гены эмбрионального развития</b>	
Упаковка ДНК в хромосомах	156	Гены эмбрионального развития <i>Drosophila melanogaster</i>	212
Теломера	158	Нох-гены	214
Хромосомы в метафазе	160	Рыбки данио: позвоночные с прозрачными эмбрионами	216
Идеограмма хромосом человека	162	Клеточная родословная нематоды <i>Caenorhabditis elegans</i>	218
Кариотипы человека и мыши	164	<b>Геномика</b>	<b>221</b>
Получение препарата метафазных хромосом для анализа	166	<b>Геномика</b>	
Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>	168	Геномика: изучение организации геномной информации	222
Идентификация хромосом методом многоцветной флуоресцентной гибридизации <i>in situ</i>	170	Геномы микроорганизмов	224
Анеуплоидия	172	Архитектура генома человека	226
Хромосомная транслокация	174	Регуляторные элементы в архитектуре генома человека	228
Структурные хромосомные аномалии	176	Анализ генома с использованием ДНК-микрочипов (микроматричный анализ)	230
<b>Регуляция функции генов</b>		Сканирование генома и сравнительная геномная гибридизация	232
Рибосомная РНК и синтез белков	178	Сравнительная геномная гибридизация	234
Этапы транскрипции	180	Полногеномный поиск ассоциаций	236
Основные принципы генной регуляции	182	Мобильные генетические элементы	238
Регуляция экспрессии генов у эукариот	184		



CRISPR-Cas — система редактирования генома . . . . .	240
Эволюция генов и геномов . . . . .	242
Сравнительная геномика . . . . .	244
Геномная структура	
Х- и Y-хромосом человека . . . . .	246
Митохондриальный геном человека . . . . .	248

## **Медицинская генетика** 251

<b>Генетическая классификация болезней</b>	
Геномные болезни . . . . .	252
Заболевания, связанные с нарушением структуры хроматина . . . . .	254
Заболевания, связанные с перестройкой <i>цис</i> -регуляторных элементов . . . . .	256
Заболевания, связанные с дефектами теломер . . . . .	258
Заболевания, вызванные дефектами ядерной оболочки . . . . .	260
Заболевания, вызванные дисфункцией когезина . . . . .	262
Заболевания, возникающие из-за структурных аномалий ресничек (цилиопатии) . . . . .	264
Нейрокриптопатии . . . . .	266
Нарушение регуляции сигнального пути RAS-MAPK . . . . .	268
Болезни экспансии повторов . . . . .	270
Синдром ломкой X-хромосомы . . . . .	272
Болезни импринтинга . . . . .	274

<b>Нарушение гомеостаза</b>	
Митохондриальные заболевания . . . . .	276
Нарушение транспорта ионов хлора через клеточную мембрану: муковисцидоз . . . . .	278
Нарушение функции ионных каналов: синдром удлинённого интервала QT . . . . .	280
Недостаточность	
$\alpha_1$ -антитрипсина . . . . .	282
Гемофилия А и В . . . . .	284
Болезнь Виллебранда . . . . .	286
Фармакогенетика . . . . .	288
Гены цитохрома P450 . . . . .	290

<b>Нарушения метаболизма</b>	
Генетика сахарного диабета . . . . .	292
Расщепление аминокислот и метаболические нарушения цикла мочевины . . . . .	294
Путь биосинтеза холестерина . . . . .	296
Постскваленовый этап биосинтеза холестерина . . . . .	298
Семейная гиперхолестеринемия . . . . .	300
Мутации рецептора ЛПНП . . . . .	302
Лизосомные болезни накопления	304
Дефекты лизосомных ферментов . . . . .	306
Мукополисахаридозы . . . . .	308
Пероксисомные болезни . . . . .	310

<b>Иммунная система</b>	
Компоненты иммунной системы . . . . .	312
Молекулы иммуноглобулинов . . . . .	314
Разнообразие антител . . . . .	316
Перестройка генов иммуноглобулинов . . . . .	318
T-клеточный рецептор . . . . .	320
Главный комплекс гистосовместимости . . . . .	322
Эволюция суперсемейства иммуноглобулиновых генов . . . . .	324
Первичные иммунодефициты . . . . .	326

<b>Развитие онкологических заболеваний</b>	
Генетические причины рака . . . . .	328
Категории генов . . . . .	330
Геном опухоли . . . . .	332
Ген-супрессор опухолевого роста <i>TP53</i> . . . . .	334
Ген <i>APC</i> и семейный аденоматозный полипоз . . . . .	336
Гены предрасположенности к раку молочной железы и яичников . . . . .	338
Онкогенные хромосомные транслокации . . . . .	340
Ретинобластома . . . . .	342
Нейрофиброматоз . . . . .	344
Заболевания, связанные с геномной нестабильностью . . . . .	346
Заболевания, вызванные нарушениями эксцизионной репарации ДНК . . . . .	348

**Повреждения структуры  
клеток и тканей**

Белки цитоскелета эритроцитов . . . . .	350
Наследственные мышечные дистрофии . . . . .	352
Мышечная дистрофия Дюшенна . . . . .	354
Мутации рецептора фактора роста фибробластов и скелетные дисплазии . . . . .	356
Синдром Марфана и синдром Лойеса–Дитца . . . . .	358
Коллагеновые болезни . . . . .	360
Несовершенный остеогенез . . . . .	362
Молекулярные механизмы остеогенеза . . . . .	364

**Повреждения гемоглобина**

Гемоглобин . . . . .	366
Гены гемоглобина . . . . .	368
Серповидноклеточная анемия . . . . .	370
Мутации генов глобинов . . . . .	372
Талассемии . . . . .	374
Персистенция фетального гемоглобина . . . . .	376

**Половая детерминация  
и дифференцировка**

Детерминация пола у млекопитающих . . . . .	378
Половая дифференцировка . . . . .	380
Нарушения половой детерминации и половой дифференцировки . . . . .	382
Врожденная гиперплазия коры надпочечников . . . . .	384

**Чувственное восприятие**

Фоторецептор родопсин . . . . .	386
Пигментная дистрофия сетчатки . . . . .	388

Цветовое зрение . . . . .	390
Слух . . . . .	392
Обонятельные рецепторы . . . . .	394
Вкусовые рецепторы млекопитающих . . . . .	396

**Хромосомные aberrации**

Хромосомные aberrации . . . . .	398
Триплоидия, моносомия X, дополнительная X- или Y-хромосома . . . . .	400
Микроделеционные синдромы . . . . .	402

**Генетическая диагностика**

Краткое руководство по генетической диагностике . . . . .	404
Генотерапия и терапия стволовыми клетками . . . . .	406

**Патологическая анатомия  
генома человека**

Локусы наследственных заболеваний человека . . . . .	408
--	-----

**Расположение локусов  
на хромосомах (алфавитный  
указатель)**

	414
--	-----

**Рекомендуемая литература  
по разделам**

Основы . . . . .	419
Геномика . . . . .	434
Медицинская генетика . . . . .	438

**Приложения**

	459
Приложение (дополнительная информация) . . . . .	460

<b>Глоссарий</b> . . . . .	475
----------------------------	-----

<b>Указатель</b> . . . . .	504
----------------------------	-----

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Как и предыдущие издания 1995, 2001, 2007 и 2013 гг., эта сравнительно небольшая книга содержит обзор всех областей генетики, в том числе отдельных аспектов геномики. В книге использован визуальный подход, она содержит 186 цветных иллюстраций, разработанных автором и специально подготовленных для печати профессором визуальной коммуникации Юргеном Виртом. Каждая иллюстрация относится к отдельной главе и кратко показывает суть излагаемого в ней материала и перечисленные в ней факты. На соседней странице расположен пояснительный текст.

Темы глав и иллюстраций были выбраны исходя из их важности для понимания генетических основ наследственных заболеваний. Из-за ограниченного объема книги некоторые заболевания описаны не так подробно, как хотелось бы, но в ней предоставлены ссылки на ключевые дополнительные источники информации, позволяющие получить углубленные знания. Кроме того, для каждого упомянутого заболевания указан соответствующий номер в базе данных по моногенным заболеваниям человека (OMIM) — это каталог генов и соответствующих им фенотипов человека, разработанный Виктором А. МакКьюстиком в 1966 г. Он доступен в Интернете как база данных Online Mendelian Inheritance in Man ([www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)). База данных содержит всю генетически значимую информацию об известных наследственных заболеваниях человека (см. с. 408).

У этого издания сохранена та же структура, что и у предыдущих: первая часть посвящена основам генетики; вторая часть — геномике; третья часть — медицинской генетике. Третья часть иллюстрирует роль генетических и геномных механизмов, лежащих в основе причин заболеваний человека. Любое наследственное заболевание может быть классифицировано на основании его генетических причин (генотипа), а не проявлений (фенотипа), как это обычно принято в медицине.

Некоторая дополнительная информация содержится во Введении. Приведены современные определения генетики и геномики, опи-

саны важные достижения прошлого. Отдельно перечислены ключевые открытия в истории генетики и геномики в качестве напоминания о том, что современные знания всегда опираются на предыдущие достижения.

В приложении представлены таблицы с дополнительными генетическими данными. Словарь содержит определения генетических терминов. Для интересующихся будущим юных читателей там, где это было возможно, обрисована историческая перспектива со ссылками на первое описание открытия.

Данное (пятое) издание было существенно исправлено и дополнено. Девятнадцать иллюстраций являются совершенно новыми или содержат новые элементы. Среди тем, представленных новыми иллюстрациями, обзор эволюции человека, генетические основы старения, система CRISPR-Cas, сигнальные пути, геномные нарушения и полногеномный поиск ассоциации генотипа и фенотипа, раковые геномы, ламинопатии, заболевания, связанные с нарушением структуры хроматина, когезинопатии и др. Примерно такое же количество иллюстраций было удалено, поскольку они утратили актуальность. Пятое издание слегка компактнее, чем вышедшие в 2013 г.

Эта книга написана для двух групп читателей: для студентов — биологов или медиков — в качестве обзора генетики и геномики, а также для их наставников в качестве наглядного учебного пособия. Кроме того, она поможет любым интересующимся генетикой и геномикой читателям получить структурированную информацию о текущих событиях и достижениях в этой быстро развивающейся области биологии. Читатель должен помнить, что каждая иллюстрация и ее текст представляют собой реферат, а не трактат, при этом многие детали вынужденно опущены. Поэтому данная работа может быть лишь дополнением к классическим учебникам, но не заменой.

Термин «атлас» для такого рода изданий был введен в 1594 г. Жераром де Кремером (1512–1594), фламандским математиком и картографом, известным также как Меркатор. Его книга с коллекцией из 107 разворотов

географических карт с названием *Atlas sive Cosmographicae Meditationes de Fabrica Mundi et Fabrica Figura* была опубликована в 1595 г., через год после смерти автора. Это был первый атлас мира с Африкой, Азией, Новым Светом и северной полярной областью, каждая область была представлена отдельной картой. В своем вступлении Меркатор объясняет, что этот термин произошел от имени мифического царя древней Мавритании Атласа из-за его выдающихся знаний в области астрономии. Ранее считали, что термин «атлас» относится к титану Атласу из греческой мифологии. Когда появился атлас Меркатора, многие географические области еще не были известны и, как следствие, не были указаны в его труде. Создание генетических карт — труд, по сути не отличающийся от картирования новых, неизвестных географических территорий 500 лет назад. Генетические карты являются лейтмотивом в генетике и сквозной темой этой книги. На всем ее протяжении я подчеркиваю значимость эволюции генов, геномов и организмов в понимании современной генетики. Как отметил великий

генетик Феодосий Добжанский, ничто в биологии не имеет смысла, кроме как в свете эволюции. Действительно, генетика и наука об эволюции тесно связаны. Сегодня можно сказать: «Ничто в эволюции не имеет смысла, кроме как в свете генетики». Как книга одного автора этот труд представляет собой мою личную точку зрения, сформировавшуюся за более чем 50 лет активной работы в этой области науки.

Я глубоко признателен Юргену Вирту, профессору визуальной коммуникации в Университете естественных наук, Дармштадт и Швабиш Гмиинд, Германия (в период с 1978 по 2005 г.), за его искусную работу, которая, безусловно, является основополагающей частью этой книги. Я благодарю мою жену Мэри Феттер Пассарг, доктора медицины, за ее полезные советы. Кроме того, в рамках издательства Thieme Publishing, Штутгарт, меня поддерживали и направляли Стефан Коннри, Андреас Шаберт, Нидхи Чопра, Апурва Гозль и другие.

Э. Пассарг

## БЛАГОДАРНОСТИ

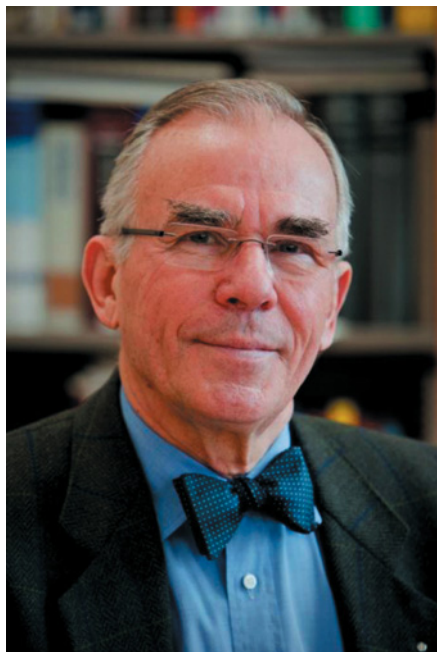
При подготовке пятого издания меня поддержал ряд коллег, предоставивших фотографии и/или давших советы по описанию иллюстраций. Я очень признателен Габриэле Гиллесен-Кесбах и Франку Кайзеру (Любек), Бернхарду Хорстхемке (Эссен), Вольфраму Крессу (Вюрцбург), Стефану Мундлосу (Берлин), Гезе Шваниц (Бонн), Анн-Кристин Тейхманн, Зиглинде Зигерт и Андреасу Шедуикату (Лейпциг), а также Дагмар Вечорек (Дюссельдорф).

За помощь в подготовке предыдущего издания я хотел бы искренне поблагодарить Мохаммада Резу Ахмадиана (Институт биохимии и молекулярной биологии II, Университетская клиника Дюссельдорфа, Германия), Беате Альбрехт, Теа Берулаве и Бернхарда Хорстхемке (Институт генетики человека, Эссен, Германия), Томаса Лангманна (Институт генетики человека, Регенсбургский университет, Германия), Максимилиана Мюнке (Отделение медицинской генетики, Национальный исследовательский институт генома человека, Национальные институты здравоохранения, Бетесда, Мэриленд, США), Хайке Ольбрих и Хеймута Омрана (кафедра педиатрии, Университет Мюнстера, Германия) и еще Мартина Ценкера (Институт генетики человека, Университет Магдебурга, Германия). Их вклад отмечен также в тексте, сопровождающем соответствующие иллюстрации.

Наконец, не менее важно упомянуть коллег, которые дали ценные советы и предоставили дополнительную информацию: это Карин Буитинг, Стефани Гкалымпудис, Дениз Канбер, Дитмар Ломанн, Герман-Йозеф Людеке и Николас Вагнер (Эссен, Германия), Николас

Кацанис (Университет Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США), Джеймс Р. Лупски (Хьюстон, США), Максимилиан Мюнке (Отделение медицинской генетики, Национальный исследовательский институт генома человека, Национальные институты здравоохранения, Бетесда, Мэриленд, США), Арне Пфейффер (Гельмгольц-Центрум, Мюнхен, Германия); и Фридрих Шток (Лейпциг, Германия). Я очень признателен своим коллегам за фотографии и черновики иллюстраций, использованные в предыдущих изданиях, которые перешли и в данное издание: это Алиреза Барадаран (Мешхед, Иран, теперь Ванкувер, Канада), Дирк Ботсма (Роттердам, Нидерланды), Лаура Каррел (Херши, Пенсильвания, США), Аравинда Чакраварти и Ричард И. Келли (Балтимор, США), Томас Кремер (Мюнхен, Германия), Робин Эдисон (Национальные институты здравоохранения, Мэриленд, США), Эван Э. Эйхлер (Сиэтл, США), Вольфганг Энгель (Геттинген, Германия), Райнер Йоханниссон (Любек, Германия), Николаус Конжецко, Алма Кюхлер, Дитмар Ломанн, Аксель Шнайдер и Дагмар Вечорек (Эссен, Германия), Николь Макнейл и Томас Рид (Национальные институты здравоохранения, Бетесда, Мэриленд, США), Клеменс Мюллер-Реибле (Вюрцбург, Германия), Стефан Мундлос (Берлин, Германия), Хельга Редер (Марбург, Германия/Вена, Австрия), Дэвид Л. Римоин (Лос-Анджелес, США), Эвелин Шрек (Дрезден, Германия), Петер Штайнбах (Ульм, Германия), Ханс Хильгер Роперс (Берлин, Германия), Сабина Уриг и Майкл Шпайхер (Грац, Австрия), Майкл Вейс (Кливленд, Огайо, США) и Эберхард Цреннер (Тюбинген, Германия).

## ОБ АВТОРЕ



Эберхард Пассарг, доктор медицины — специалист по генетике человека из Университетского института генетики человека в Эссене, Германия. В 1960 г. он окончил Фрайбургский университет в Германии, получив степень доктора медицины, после чего прошел ординатуру в госпитале Гамбург-Харбург, Германия (1961–1962) и Мемориальной больнице Вустера, Вустер, штат Массачусетс, США (1962–1963), получив стипендию Фонда Вентнора. Впоследствии он получил последипломное образование по педиатрии в Медицинском центре детской больницы Цинциннати, штат Огайо, США (1963–

1966) вместе с Джозефом Варкани, а также по генетике человека в Корнельском медицинском центре в Нью-Йорке, США (1966–1968) вместе с Джеймсом Джерманом. В 1968 г. он основал новое отделение цитогенетики и клинической генетики на кафедре генетики человека в Гамбургском университете, Германия, и руководил им до 1976 г., когда стал профессором генетики и председателем-основателем Института генетики человека Эссенского университета в Германии, где работал до выхода на пенсию в 2001 г.

Эберхард Пассарг продолжает активную работу в области генетики человека. С 2010 по 2014 г. он был временным председателем Института генетики человека при Лейпцигском университете, Германия. Среди его основных научных интересов — исследование наследственных и врожденных заболеваний, применение полученных результатов в генетической диагностике и консультировании. Он является автором или соавтором более 250 научных статей в международных рецензируемых журналах, автором глав в нескольких международных учебниках и трех книг по медицинской генетике. В настоящем издании отражен его опыт преподавания генетики человека.

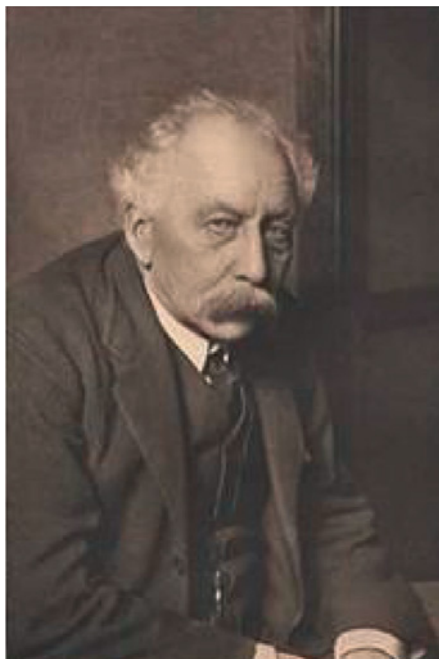
Эберхард Пассарг работал в редакционной коллегии нескольких международных журналов по генетике. Он занимал пост генерального секретаря Европейского общества генетики человека (1989–1991), был президентом Немецкого общества генетики человека (1990–1996), его почетным членом стал в марте 2011 г. Он является членом Американского общества генетики человека, членом-корреспондентом Американского колледжа медицинской генетики, учредителем Европейского общества генетики человека и Тератологического общества, а также входит в состав ряда других научных обществ.

# Введение

## Генетика и геномика

Научные достижения в области генетики и геномики за последние 15 лет расширили наши знания о процессах, ответственных за поддержание жизни на молекулярном и клеточном уровнях. Они позволили лучше понять, как происходят развитие и дифференцировка клеток и тканей, узнать больше о функциональных сетях, разграничить наследственные и ненаследственные причины заболеваний, а также выявить различия между нормальными и раковыми клетками.

В 1906 г. британский биолог Уильям Бейтсон (1861–1926) предложил термин «генетика» для обозначения новой области биологии, посвященной научному исследованию наследственности и изменчивости. Новое направление в науке обеспечило теоретическую базу и нашло практическое применение в таких отраслях, как растениеводство и животноводство. Во вступительном слове к «Принципам наследственности» Менделя, опубликованном в 1909 г., Бейтсон писал: «Среди биологических наук исследование генетики занимает центральное место». За этим высказыванием



Уильям Бейтсон (1861–1926)

последовала длинная череда открытий и технических достижений, кульминационным моментом среди которых стали запуск проекта «Геном человека» (HGP) в 2003 г. и публикация «эталонной» последовательности генома человека (IHGSC, 2001 и 2004). Эти достижения позволили понять базовые принципы организации биологических структур и роль генетики (см. Основы).

Термин «геном» был предложен Хансом Винклером (1877–1945) в 1920 г. в Гамбурге, а уже из этого термина был выведен термин «геномика». Кроме того, последний был использован как название нового биомедицинского журнала *Genomics*, основанного в 1987 г. В. А. МакКьюсиком (1921–2010) и Ф. Х. Раддлом (1929–2013). Геномика — это новая область генетики, посвященная анализу целых геномов, а не отдельных генов. Она отражение стремительного развития генетики, произошедшего за последние два десятилетия. Геном животных, растений и микроорганизмов содержит всю информацию, необходимую для построения живой системы (см. Геномика). Геномика объединяет генетику, молекулярную биологию и клеточную биологию и изучает всю совокупность генов, их структуру и функции. В соответствии с применяемыми в геномике методами существует ряд производных терминов, описывающих отдельные пулы молекул: транскриптом — совокупность всех молекул, участвующих в транскрипции и трансляции (а также их регуляции); протеом — совокупность всех белков, производимых клеткой или организмом; эпигеном — элементы ненаследственных (эпигенетических) процессов. Альтернативную классификацию можно дать по областям знаний: функциональная геномика (функциональный анализ), сравнительная геномика (создание геномных карт с учетом эволюции геномов), биоинформатика (сбор, хранение и управление данными).

В настоящее время генетика и геномика составляют научную область, имеющую отношение ко всем областям медицинских и биологических дисциплин, включая антропологию, эволюцию, биохимию, физиологию, психологию, экологию и смежные научные области. Так как генетика и геномика являются одновременно и теоретическими, и экспериментальными научными областями, они обеспечивают как системное понимание организации живого мира, так и понимание причин отдельных генетических заболеваний (см. Медицинская генетика).



## Генетические основы жизни

Каждая из приблизительно 80 трлн ( $10^{12}$ ) клеток взрослого человека содержит в своем ядре инструкцию по функционированию клетки (за исключением эритроцитов, лишенных ядра). Эта информация содержится в линейной молекуле ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоте, см. далее). Конкретные команды закодированы в дискретных единицах, генах. Около 200 различных типов клеток выполняют сложные молекулярные операции под контролем различных генов. Генетическая информация позволяет клеткам преобразовывать атмосферный кислород и поглощенную пищу в энергию, регулировать синтез и транспорт биологически важных молекул, с помощью иммунной системы защищать себя от паразитов, таких, как грибы, бактерии и вирусы, поддерживать форму и подвижность костей, мышц и кожи. Генетически обусловленные функции органов чувств позволяют нам видеть, слышать, пробовать на вкус и воспринимать тепло, холод и боль. Генетическая информация поддерживает функционирование мозга, в том числе умение человека учиться на опыте и развивать речь. Воспроизведение и обезвреживание чужеродных молекул также находится под генетическим контролем. Кроме того, структурные модификации ДНК в ядре клетки, не меняющие саму последовательность оснований, имеют важную регуляторную функцию (см. раздел об эпигенетике).

Все живые организмы состоят из двух основных типов клеток: прокариотических — не имеющих внутренних мембранных структур и ядра (представлены бактериями и археями), и эукариотических — с ядром и сложными внутренними структурами (образуют многоклеточные организмы). Генетическая информация поступает от материнской клетки к обеим дочерним клеткам, образующимся при каждом делении, и от одного поколения к другому через специализированные (половые) клетки: ооциты и сперматозоиды.

В основе биологических процессов лежат химические реакции с участием биомолекул, называемых белками. Гены содержат информацию, необходимую для синтеза белков. Каждый белок состоит из десятков или сотен расположенных линейно аминокислот. Такую последовательность аминокислот называют полипептидом, который, в свою очередь, складывается в определенную пространственную структуру, часто вместе с другими полипептидами, обеспечивая конкретную биологическую функцию. Все синтезированные белки вместе

составляют протеом. Однако большинство клеток синтезирует не все закодированные в геноме белки, а лишь часть в зависимости от типа клетки. Кроме генов, кодирующих белки, есть гены, несущие информацию о строении функциональных молекул рибонуклеиновых кислот (РНК), не используемых в качестве матрицы для синтеза белка и участвующих в регуляторных процессах.

Генетическая информация хранится в виде линейно расположенных один за другим генов, как текст из отдельных букв и слов, каждый из которых, в свою очередь, состоит из линейно расположенных нуклеотидов. При этом последовательность сама по себе имеет биологический смысл. Последовательность нуклеотидов (а точнее, азотистых оснований) ДНК содержит специальный генетический код. В отличие от используемой в программировании двоичной системы единиц и нулей («биты»), объединяющиеся затем в восемь двоичных цифр, «байты»), в генетическом коде живых организмов использована четвертичная система из четырех азотистых оснований, химические названия которых имеют начальные буквы А, С, G и Т (см. Основы). Отдельный элемент генетического кода содержит три последовательных нуклеотида (триплет) и называется кодоном. Каждая аминокислота белка закодирована определенным триплетом (кодоном). Генетический код универсален: его используют все живые организмы, в том числе растения и вирусы.

## Гены

Ген — это единица генетической информации, содержащейся в определенном участке молекулы ДНК. По аналогии с текстом можно сказать, что ген эквивалентен одному предложению. Таким образом, генетическая информация по структуре очень похожа на линейно записанный текст и в таком текстовом виде может храниться на компьютере. В зависимости от сложности строения организма количество и размер генов значительно варьируют. Число генов колеблется от 500 до 5000 у большинства прокариот и от 6000 до 40 000 у большинства эукариот. Минимальное число генов, необходимых для существования свободноживущей клетки, удивительно мало: около 250 для некоторых бактерий. Поскольку в разных организмах похожие белки участвуют в схожих биохимических реакциях, такие белки и кодирующие их гены могут быть объединены в семейства в соответствии с их функцией. Подсчитано, что приблизительно 21 000 коди-

рующих белки генов можно отнести примерно к 1000 семейств генов (Demuth et al, 2006). Гены расположены на хромосомах, хранящихся в ядре эукариотической клетки (или в нуклеоиде у бактерий). Хромосомы представляют собой отдельные сложные структуры, состоящие из ДНК и специальных ДНК-связывающих белков (гистоновых белков, или просто гистонов). Хромосомы у эукариот образуют гомологичные пары, причем одна из хромосом в каждой паре происходит от матери, а другая — от отца. У людей двойной набор хромосом включает 23 пары, он состоит из соматических хромосом с номерами от 1 до 22 и пары половых хромосом (X- и Y-хромосомы у мужчин или двух X-хромосом у женщин). Число и размер хромосом варьируют у разных организмов, но для каждого конкретного вида характерно строго определенное их количество. Гены расположены внутри каждой хромосомы линейно, каждый ген имеет определенное положение, называемое геномным локусом. У высших организмов в генах чередуются кодирующие и не кодирующие участки ДНК, называемые экзонами (кодирующие) и интронами (не-

кодирующие) соответственно. Гены в многоклеточных организмах различаются по длине (от нескольких тысяч до более чем миллиона пар нуклеотидов), а также по количеству и размеру экзонов. Каждый ген содержит регуляторные последовательности ДНК, некоторые из них действуют на расстоянии. Последние контролируют активное состояние гена, называемое экспрессией гена. Большинство генов в дифференцированных специализированных клетках остаются неактивными. Более 90% из 3 млрд ( $3 \cdot 10^9$ ) пар оснований у высших организмов не несут информации о строении белков, но имеют определенную регуляторную функцию (см. Геномика).

Информация, содержащаяся в кодирующих последовательностях ДНК, не может быть превращена в белок напрямую. Сначала ее копирует другой полимер с соответствующей последовательностью кодонов. Этот процесс называют транскрипцией, а весь набор синтезируемых молекул — транскриптом. Молекула, получающаяся в результате транскрипции, известна как рибонуклеиновая кислота (РНК). Она служит матрицей для укладки аминокислот в полипептид в строгом соответствии с генетическим кодом. Этот процесс называют трансляцией. Каждая из используемых живыми организмами 21 аминокислота кодируется определенной последовательностью из трех азотистых оснований РНК.

### Ранняя генетика (между 1900 и 1910 гг.)

Генетическая информация передается от одного поколения к другому в соответствии с определенными правилами, известными как законы Менделя. Они были названы в честь монаха Грегора Менделя (1822–1884). Проводя эксперименты по скрещиванию садового гороха в своем монастырском саду в Бринне (Брно, Чешская Республика), Мендель обнаружил, что в основе наследственности лежат отдельные факторы, не зависящие друг от друга (Мендель, 1866). Факторы передаются от одного поколения растений к другому по предсказуемой схеме, при этом каждый из них отвечает за определенный наблюдаемый (внешний) признак. Видимое проявление признака — это фенотип. А набор определяющих факторов (генетическая информация) представляет собой генотип.

Грегору Менделю приписывают открытие основных принципов генетики, считая его отцом генетики. Однако важность сделанных Менделем выводов была признана лишь в 1900 г. Корренсом, Чермаком и де Фризом.



Грегор Мендель (1822–1884)

Термин «ген» для обнаруженных Менделем наследственных факторов был введен в 1909 г. датским биологом Вильгельмом Йоханнсенем (1857–1927). Начиная с 1901 г. менделевское наследование систематически изучали на животных, растениях и людях. Некоторые заболевания человека были признаны наследственными. Форма брахидактилии (тип AI, номер в каталоге Маккьюсик OM1M 112500), наблюдаемая в многодетной семье из Пенсильвании У. Фараби (кандидатская диссертация, Гарвардский университет, 1903 г.), была первым заболеванием людей, для которого был описан аутосомно-доминантный тип наследования (Haws and McKusiek, 1963).

Хромосомы были впервые обнаружены в делящихся клетках при митозе Флемингом в 1879 г. и при мейозе Страсбургером в 1888 г. Термин «хромосома» ввел Уолдейер в 1888 г.

Теодор Бовери (1862–1915) обнаружил генетическую уникальность хромосом в 1902 г. По его словам, для нормального развития необходимо не определенное количество, а определенная комбинация хромосом, что указывает на то, что каждая отдельная хромосома обладает разными генетическими качествами.

Генетика стала самостоятельной наукой в 1910 г., когда в Колумбийском университете (Нью-Йорк) Томас Г. Морган предложил использовать плодую муху (*Drosophila melanogaster*) для генетических исследований. Сделав ряд фундаментальных научных открытий, Морган и его коллеги продемонстрировали, что гены расположены на хромосомах в линейном порядке. Морган представил это в 1915 г. как хромосомную теорию наследования (Morgan, 1926). Хотя к концу второго десятилетия прошлого столетия генетика была признана самостоятельной областью биологии, знаний о физической и химической природе самих генов крайне не хватало. Их структура и функции оставались неизвестными.

### Изменения в генах: мутации

Целостность генетической программы должна не только поддерживаться бескомпромиссно, но и иметь возможность адаптироваться под долгосрочные изменения окружающей среды в ходе эволюции. В 1901 г. де Фриз обнаружил, что генетическая информация подвержена изменениям. Он ввел термин «мутация» для описания нового фенотипа. Систематический анализ мутаций внес большой вклад в дальнейшее развитие генетики. В 1927 г. Х. Дж. Мюллер определил частоту спонтанных мутаций у дрозофилы и продемонстрировал, что мутации

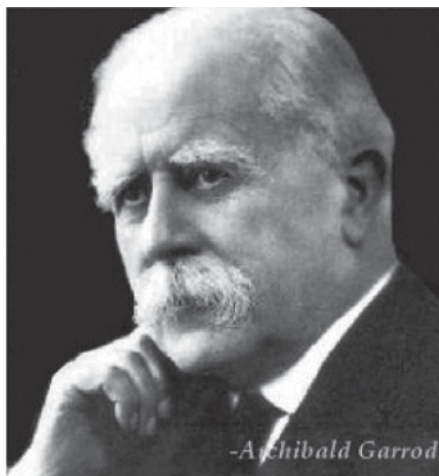


Томас Г. Морган (1866–1945)

могут быть вызваны рентгеновскими лучами. Ш. Ауэрбах и Дж. М. Робсон в 1941 г. и независимо от них Ф. Олкерс в 1943 г. обнаружили, что некоторые химические вещества тоже вызывают мутации. Тем не менее для исследователей той поры оставалось неясным, что именно представляет собой мутация, поскольку оставалась неизвестной физическая основа передачи генетической информации. Ошибки поддержания и передачи генетической информации имеют место во всех живых системах. Однако большинство ключевых генов не терпят изменений (мутаций), нарушающих их функцию. Как следствие, вредные мутации не накапливаются в значительном количестве. Сложные клеточные системы могут распознавать и устранять нарушения целостности ДНК (репарация ДНК).

### Генетическая индивидуальность

У разных индивидов последовательность ДНК различается. Такие различия называют полиморфизмом ДНК. Наиболее частым различием является замена одного нуклеотида (однонуклеотидный полиморфизм, SNP). Другие формы полиморфизма ДНК включают малые или большие блоки повторяющихся нуклеотидных последовательностей (изменение числа копий определенного участка, CNV). Такие генетические различия составляют основу



Арчибалд Гаррод (1857–1936)

генетической индивидуальности. В 1908 г. английский математик Г. Х. Харди и немецкий врач В. Вайнберг независимо друг от друга признали, что менделевское наследование объясняет закономерности в распределении генетических вариантов в разных популяциях. В 1902 г. Арчибалд Гаррод (1857–1936), профессор медицины в Оксфордском университете, продемонстрировал, что четыре врожденных метаболических заболевания (альбинизм, алкаптонурия, цистинурия и пентозурия) наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Он назвал это врожденными нарушениями обмена веществ. Кроме того, Гаррод был первым, кто осознал, что небольшие биохимические различия между людьми обусловлены индивидуальными генетическими различиями. В 1931 г. исследователь опубликовал монографию под названием «Врожденные факторы заболеваний» (Garrod, 1931). Он предположил, что небольшие генетические различия могут приводить к возникновению заболеваний. Гаррод вместе с У. Бейтсоном стали основоположниками медицинской генетики (между 1902 и 1909 гг.). В конце 1901 г. Гаррод и Бейтсон начали обширную переписку о генетике алкаптонурии и значении кровного родства, которое Гаррод наблюдал среди родителей заболевших пациентов. В письме к Бейтсону от 11 января 1902 г. Гаррод писал: «Я уже некоторое время собираю информацию об индивидуальных различиях метаболизма, эта область кажется

мне малоизученной и одновременно многообещающей, и я полагаю, что нет двух метаболически совпадающих людей, точно так же как и анатомически» (Veam, 1993). Однако концепция Гаррода о генетической индивидуальности человека в то время признания не получила. Возможно, одной из причин было отсутствие знаний о структуре и функциях генов. Сейчас мы полностью признаем индивидуальную предрасположенность к заболеванию в качестве важного фактора развития заболевания (см. Медицинская генетика). Недавно генетическая индивидуальность была проиллюстрирована вариантами последовательности ДНК для 26 популяций человека (Sudmant et al., 2015).

### Бурное развитие современной генетики между 1940 и 1953 гг.

После демонстрации на грибе *Neurospora crassa* того факта, что один ген отвечает за образование одного фермента (принцип «один ген, один фермент», сформулировали Бидл и Татум в 1941 г.), связь между генетикой и биохимией стала очевидной. Систематические исследования микроорганизмов привели к другим важным открытиям в 1940-х гг. Бактериальная генетика зародилась в 1943 г., когда Сальвадор Э. Лурия и Макс Дельбрюк обнаружили мутации у бактерий. Другими важными достижениями стали открытие генетической рекомбинации, которую на примере бактерий продемонстрировали Дж. Ледерберг и Э. Татум в 1946 г. и на примере вирусов М. Дельбрюк и У. Бейли в 1947 г., а также наблюдение Херши спонтанных мутаций бактериофагов в 1947 г. Изучение генетических явлений у микроорганизмов оказалось столь же важным для дальнейшего развития генетики, как и исследование дрожозифилы за 35 лет до этого (Cairns et al, 1978). В небольшой, но очень важной книге под названием «Что такое жизнь?» физик Э. Шредингер (1944) постулировал молекулярную основу генов. С этого момента изучение молекулярной биологии гена становится центральной темой в генетике.

### Генетика и ДНК

Крупное открытие О. Эвери, К. Маклеода и М. Маккарти в Институте Рокфеллера в Нью-Йорке в 1944 г. показало, что носителем генетической информации у бактерий является молекула ДНК. Фридрих Мишер в 1869 г. описал ДНК как относительно простую молекулу с длинной цепью, поэтому

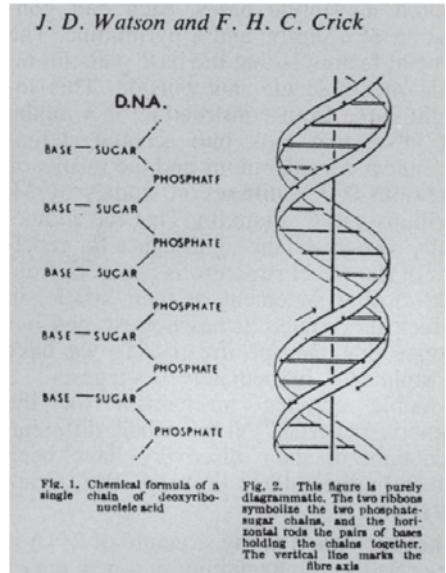




Освальд Т. Эвери в 1937 г. (1877–1955)

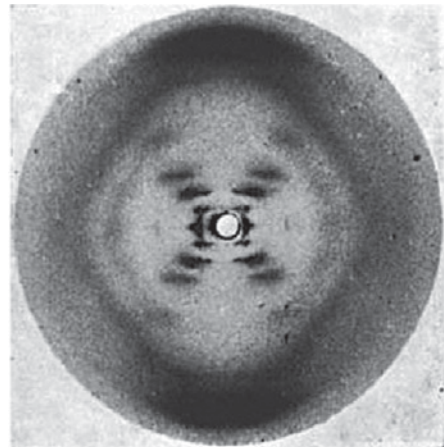
счел ее слишком простой для хранения генетической информации. В 1928 г. Ф. Гриффит заметил, что стабильные (генетические) изменения можно вызвать у пневмококковых бактерий, добавив бесклеточный экстракт, полученный из пневмококков другого штамма (принцип трансформации). Эвери и его коллеги продемонстрировали, что трансформирующим началом является ДНК. В 1952 г. А. Херши и М. Чейз доказали, что только ДНК несет генетическую информацию, исключив другие молекулы. По мнению Маккарти (1985) и Дубос (1976), благодаря этому открытию вопрос о структуре ДНК занял центральное место в биологии.

Вопрос был полностью разрешен в короткой одностраничной статье, опубликованной в журнале *Nature* 25 апреля 1953 г. (Watson and Crick, 1953). Авторы предложили структуру ДНК в виде двойной спирали, которая состояла из двух комплементарных цепочек чередующихся молекул сахара (дезоксирибоза) и монофосфата, ориентированных в противоположных направлениях. Внутри спиральной молекулы находились парные азотистые основания. Каждая пара состояла из пиримидина и пурина, цитозина (С) и гуанина (G) или тимина (Т) и аденина (А). Важнейшей особенностью было то, что пары оснований (С–G и А–Т) были



Структура ДНК, 1953 г.

расположены внутри молекулы, а не снаружи. Структуру ДНК в виде двойной спирали получили путем построения модели. Идея дуспиральности была в значительной степени подтверждена рентгеновской фотографией кристаллической структуры ДНК, полученной



Фотография 51, сделанная Франклин. Видна спиральная структура ДНК

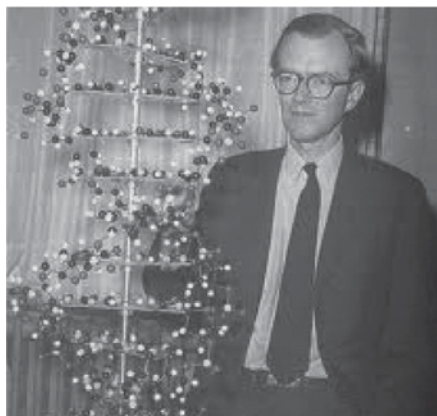


Розалинд Франклин (1920–1958)

Розалинд Э. Франклин (Franklin and Gosling, 1953), показавшей, что ДНК является спиралью (Maddox, 2002).

Структура ДНК как двойной спирали с азотистыми основаниями внутри объясняет два фундаментальных генетических механизма: хранение генетической информации в линейной читаемой форме и репликацию генетической информации для обеспечения точности ее передачи от одного поколения к другому.

Статью сопровождали две публикации Дж. Уотсона и Ф. Крика (1953), в которых были описаны дополнительные аспекты структуры ДНК (Wilkins et al., 1953; Franklin and Gosling, 1953). Ранее, в 1950 г., Э. Чаргафф устано-



Морис Уилкинс (1916–2004)

вил, что цитозин и гуанин, а также аденин и тимин присутствуют в ДНК в одинаковом количестве. Тем не менее это не посчитали следствием спаривания оснований (Wilkins, 2003). Разный вклад в открытие структуры ДНК внесли многие участники этого исследования (Watson, 1968; Crick, 1988; Wilkins, 2003; Maddox, 2002).

Определение структуры ДНК считают началом новой эры в молекулярной биологии и генетике. Описание ДНК как двойной спирали привело к пониманию возможной структуры генетической информации. Когда Ф. Сэнгер в 1955 г. впервые определил последовательность аминокислот инсулина, он предоставил первое доказательство линейности первичной структуры белка. Оно подтвердило, что последовательность аминокислот в белках соответствует линейному чередованию нуклеотидов ДНК. Генетический код, определяющий синтез белков с участием ДНК и мРНК, был расшифрован в период с 1963 по 1966 г. М. Ниренбергом, Дж. Матеем, С. Очоа, С. Бензером, Х. Корана и др. Несколько авторов подробно описали эти события (Watson, 1968, 2000; Chargaff, 1978; Stent, 1981; Watson and Tooze, 1981; Crick, 1988; Judson, 1996; Wilkins, 2003).

Понимание структуры ДНК позволило пересмотреть молекулярную природу гена. В 1955 г. Сеймур Бензер (1921–2007) составил первую генетическую карту. Он установил местоположение смежных делеций области (rII) бактериофага T4 и обнаружил, что мутации можно разделить на две функциональ-



Уотсон и Крик в 1953 г. (фото Энтони Баррингтона Брауна, Nature 421: 417, 2003)

ные группы: А и В. Мутанты, принадлежавшие к разным группам, могли дополнять друг друга, сводя на нет эффект делеции; с мутантами, которые принадлежали к одной группе, такого не происходило. Работа позволила взглянуть на ген с точки зрения молекулярной биологии.

### Новые методы и развитие генетики после 1953 г.

С самого начала генетика была областью, в которой новые научные концепции появляются после разработки новых экспериментальных методов. В 1950-х и 1960-х гг. были заложены основы биохимической генетики и иммуногенетики. Относительно простые, но надежные процедуры разделения сложных молекул с помощью различных форм электрофореза, методы синтеза ДНК *in vitro* по Корнбергу (в 1956 г.) и др. подходы были использованы в генетике. Внедрение методов культивирования клеток имело особое значение для генетического анализа человека. Г. Понтекорво в 1958 г. провел генетический анализ культивируемых эукариотических клеток (генетика соматических клеток). Изучать генетику млекопитающих, важную для понимания генетики человека, стало легче с появлением метода слияния клеток в культуре (гибридизация клеток), который предложили Т. Пак, Г. Барски, Б. Эфрусси в 1961 г. и с разработкой Дж. Литтфилдом в 1964 г. среды для культивирования клеток, позволяющей отобрать определенных мутантов в культуре (гипоксантиминоптеринтимидиновая, HAT). Генетические подходы, признанные успешными в отношении бактерий и вирусов, теперь могли быть применены к высшим организмам, что позволило исключить длительное ожидание смены поколений и отказаться от экспериментов по размножению. Наследственный метаболический дефект у человека (галактоземия) был впервые продемонстрирован на культивируемых клетках человека в 1961 г. Р. С. Гроотом. Точное число хромосом человека было определено независимо И. Тию и А. Леваном, а также Ч. Фордом и Дж. Хамертоном в 1956 г. Культуры лимфоцитов было предложено использовать для хромосомного анализа Хангерфордом, Новеллом и коллегами в 1960 г. Первые хромосомные аберрации у человека были описаны в 1959 г. В 1962 г. Герман описал характер репликации человеческого хромосом. Эти и другие открытия проложили путь для новой области — *генетики человека*.

### Молекулярная генетика

Примерно с 1970 г. в генетике начали активно использовать новые молекулярные подходы, позволяющие проводить анализ ДНК напрямую. Стало возможным определить последовательность азотистых оснований ДНК методами, разработанными в 1977 г. Ф. Сэнгером, а также Максамом и Гилбертом (секвенирование ДНК). Даже небольшие количества ДНК можно было размножить посредством изобретенной в 1985 г. полимеразной цепной реакции (ПЦР). Сегодня молекулярный анализ ДНК полностью автоматизирован, а применение метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) позволяет в течение нескольких дней и существенно дешевле сделать то, что раньше занимало несколько недель. Открытие обратной транскриптазы независимо Х. Теминим и Д. Балтимором в 1970 г. разрушило основную догму генетики, согласно которой поток генетической информации шел только в одном направлении: от ДНК к РНК и от РНК к белку как конечному продукту гена. Обратная транскриптаза представляет собой комплекс ферментов РНК-вирусов (ретровирусов), синтезирующих ДНК по матрице РНК. Помимо того что это событие стало важным открытием, такой фермент можно использовать для получения комплементарной ДНК (кДНК), соответствующей кодирующим областям гена. Таким образом, ген стало возможным проанализировать напрямую, не имея представления о его конечном продукте. Ферменты, расщепляющие ДНК в определенных местах (сайтах), — эндонуклеазы рестрикции (рестриктазы) — были обнаружены у бактерий В. Арбером в 1969 г. и Д. Натансом и Г. О. Смитом в 1971 г. (рестрикционный анализ). Используя такие ферменты, можно получить фрагменты ДНК строго определенного и воспроизводимого размера, а также выборочно проанализировать фрагменты молекулы ДНК. Можно объединить участки ДНК различного происхождения в одну молекулу и проанализировать ее свойства. Такие методы в совокупности получили название технологии рекомбинантных ДНК (см. Основы). В 1977 г. исследование рекомбинантной ДНК привело к неожиданному открытию: гены высших организмов не являются непрерывными участками кодирующей ДНК, а прерываются некодирующими сегментами. Размер и последовательность кодирующих сегментов ДНК (называемых экзонами) и некодирующих сегментов (называемых интронами) специфичны для каждого гена и известны как экзон-интрон-

ная структура (эти два новых термина были предложены В. Гилбертом в 1978 г.).

### **Гены и эволюция**

Во времена, когда связь генетики и эволюции еще не была общепринятым научным положением, эволюционный биолог Феодосий Добжанский из Университета Рокфеллера заявил: «Ничто в биологии не имеет смысла, кроме как в свете эволюции» (Добжанский, 1973). Сегодня можно сказать: «Ничто в эволюции не имеет смысла, кроме как в свете генетики». Гены с сопоставимыми функциями у разных организмов имеют общие структурные особенности. Иногда они практически идентичны, что связано с процессом эволюции. Живые организмы связаны друг с другом происхождением от общего предка. При этом гены развиваются в контексте того генома, частью которого они являются. К важным эволюционным механизмам относят дублирование гена или других последовательностей ДНК в геноме (Ohno, 1970). В ходе эволюции существующие гены или части генов дублируются, перестраиваются и объединяются в новые комбинации. Геном человека содержит множество фрагментов сайтов, продублированных в ходе эволюции (см. Геномика). Большинство генов возникает в процессе эволюции из других, ранее существовавших предковых генов.

### **Мобильная ДНК**

Некоторые последовательности ДНК могут изменять свое местоположение в геноме, перемещаясь на новое место. Существует несколько механизмов перемещения, в совокупности называемых транспозицией. Впервые мобильные генетические элементы были описаны между 1950 и 1953 гг. Барбарой Макклиток, сотрудницей лаборатории Колд-Спринг-Харбор, Нью-Йорк. Она описала влияние генетических изменений на фенотип кукурузы через изменения в работе гена, который не был расположен в месте мутации. Удивительно, но ген как бы осуществлял дистанционное управление локусом. В последующей работе Макклиток описала особые свойства этой группы генов, которые она назвала контролирующими генетическими элементами. Контролирующие элементы можно классифицировать по их воздействию на другие гены и по вызываемым мутациям. Первоначально работа Макклиток была воспринята скептически (Fox Keller, 1983; Fedoroff and Botstein, 1992), но в 1983 г. за это открытие она получила Нобелевскую премию (McClintock, 1984).

Сегодня мы знаем, что разные типы транспозонов, использующие различные механизмы перестройки, образуют семейства транспозонов. Транспозиция обеспечивает гибкость генома в ходе эволюции. Иногда транспозон встраивается в ген и вызывает заболевание (Reilly et al., 2013; см. Геномика).

### **Эпигенетика**

Эпигенетикой называют раздел биологии, направленный на изучение взаимодействий генов и определяющих фенотип продуктов генов (белков и небольших молекул РНК, участвующих в регуляторных процессах). В последние годы эпигенетика вызывает значительный интерес. В 1942 г. С. Х. Уоддингтон образовал этот термин из слов «генетика» и «эпигенез». Эпигенетика объединяет генетику и биологию развития, концентрируясь на наследственных изменениях экспрессии генов без сопутствующих изменений в последовательности ДНК. Эпигенетические изменения являются важным механизмом контроля активности многих генов.

ДНК-ассоциированные белки (гистоновые белки, или гистоны) хроматина (определенным образом структурированной ДНК в ядре клетки) модифицируются посредством различных молекулярных механизмов. Специальные ферменты добавляют или удаляют в определенных местах метильные группы (у ДНК), ацетильные или фосфатные группы (у белков), что меняет функциональное состояние хроматина (см. с. 196 и 250). Некоторые состояния связаны с активностью генов, тогда как другие представляют собой подавленное генетическое состояние (бездействие). Более 250 дифференциально метилированных областей (DMR) в геномах человека и мыши демонстрируют особый паттерн метилирования ДНК. Метилированная ДНК соответствует генетически неактивному состоянию, тогда как неметилированную ДНК можно обнаружить в генетически активных областях. В определенных случаях экспрессируется лишь один из аллелей, либо материнского (mat), либо отцовского (pat) происхождения. В этом случае только один из аллелей данного гена (или области ДНК) является неметилированным и активным, тогда как другой аллель метилирован и неактивен. При этом характер метилирования определяет родительское происхождение аллеля: метилирован может быть аллель материнского (mat) или отцовского (pat) происхождения. Этот паттерн, называемый геномным импринтингом, передается



дочерним клеткам и сохраняется в череде делений. Метилирование ДНК служит важным механизмом контроля экспрессии генов, так что ошибки установления или поддержания правильного паттерна метилирования приводят к нарушениям геномного импринтинга (см. с. 210 и 384).

### **Генетическая классификация болезней**

Современный генетический и геномный анализ вносит огромный вклад в диагностику и лечение заболеваний человека (генетику человека). Можно утверждать, что научное направление генетики человека сформировалось в 1949 г., когда было создано Американское общество генетики человека и появился первый журнал такой направленности: «Американский журнал генетики человека». Кроме того, в 1949 г. появился первый учебник по генетике человека — «Основы генетики человека» Курта Штерна (Штерн, 1973).

Как подробно изложено Бартоном Чилдсом (1999 и 2016; Childs and Pyeritz, 2013), можно выделить два различных взгляда на концепцию болезни. Согласно первому взгляду, впервые представленному Уильямом Ослером в его фундаментальной работе «Принципы и практика в медицине» в 1892 г., заболевание можно рассматривать как «сломанный механизм», который необходимо обнаружить и исправить. В этой системе болезни в основном классифицируются в соответствии с их фенотипом, сроком манифестации, поражаемыми системами органов, возрастом и полом. Такой подход не предполагает выяснение вопроса, почему конкретное заболевание поражает того, а не иного человека. Концепция генетической индивидуальности Гаррода, наоборот, ставит вопрос о том, почему развивается конкретное заболевание. Согласно этому подходу болезнь рассматривают как следствие дисбаланса генетической индивидуальности пациента и условий окружающей среды. В медицинской генетике человека заболевания классифицируют по генотипу, а не по фенотипу (клиническим проявлениям). Здесь первоочередной болезни считают изменения в генных локусах, а не фенотип. Типы мутаций представляют собой молекулярную патологию. Многие генетические заболевания имеют схожий фенотип, хотя являются следствием патологических изменений в разных генах. Это называют этиологической (генетической) гетерогенностью. Кроме того, перестройки в разных областях одного и того же гена могут привести к различ-

ным фенотипам. Генетическая гетерогенность является важным механизмом, который всегда необходимо учитывать при диагностике генетических нарушений человека.

Болезнь считают генетически детерминированной, если она в основном (или в целом) вызвана функциональной недостаточностью генов или их неправильной регуляцией. Генетические расстройства можно отнести к шести обширным категориям: 1) моногенные; 2) хромосомные; 3) сложные (полигенные, с влиянием окружающей среды); 4) геномные расстройства, возникающие в результате определенных структурных особенностей генома человека, предрасполагающих к возникновению перестроек сегментов ДНК; 5) соматические мутации (различные формы рака) и 6) нарушения импринтинга, возникающие в результате aberrантных паттернов импринтированных генов (см. Эпигенетика).

Некоторые нарушения объединяет сигнальный путь, прерываемый мутацией или перестройкой гена (см. Медицинская генетика). Общая частота генетически детерминированных заболеваний в человеческой популяции составляет 3–5% (см. табл.).

Наиболее важной и распространенной группой заболеваний является группа, в которую входят полигенные или мультифакторные заболевания. Они являются результатом воздействия окружающей среды, взаимодействующей с индивидуальной генетической программой заболевшего человека. Важными примерами являются относительно распространенные хронические заболевания, такие как высокое кровяное давление, гиперлипидемия, сахарный диабет, подагра, психические расстройства, нарушения интеллекта, нарушения программы старения и некоторые врожденные пороки развития. Их причина не в мутации какого-то одного гена, а в сочетании определенных аллелей сразу для нескольких генов и предрасположенности к данному нарушению. Другой распространенной категорией генетических заболеваний является рак — большая гетерогенная группа генетических нарушений, возникающих в результате мутаций в соматических клетках или наследственных изменений в половых клетках.

На сегодняшний день существуют многочисленные подразделения генетики человека, такие как биохимическая генетика, иммуногенетика, генетика соматических клеток, цитогенетика, клиническая генетика, популяционная генетика, тератология, мутационные исследования и др. Развитие генетики чело-

**Таблица.** Категории и частота генетически детерминированных заболеваний

Категория заболевания	Частота на 1000 человек*
Все моногенные заболевания	5–17
Аутосомно-рецессивные	2–7
Аутосомно-доминантные	2–8
X-сцепленные	1–2
Хромосомные aberrации (световая микроскопия)	507
Комплексные нарушения (полигенные)	70–90
Геномные заболевания	5–10
Соматические мутации (рак)	200–250
Митохондриальные заболевания	2–5
Нарушения импринтинга	1–2

\*Примерные данные, взятые из различных источников.

века как научного направления хорошо обобщено В. Маккьюсиком (1992), В. Маккьюсиком и П. Харпером (2013), Ф. Фогелем и А. Мотульски (1997).

Огромный прогресс в медицинских аспектах генетики человека (медицинской генетике), в частности при моногенных расстройствах, лучше всего отражен в Mendelian Inheritance in Man — каталоге генов человека и генетических расстройств (McKusick, 1998). Он находится в свободном доступе в Интернете: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), был впервые опубликован в 1966 г. Виктором А. Маккьюсином (1921–2008) в Университете Джона Хопкинса в Балтиморе и выдержал 12 печатных изданий (1968–1998). Каждая запись в этой базе данных имеет уникальный шестизначный номер. Первая цифра указывает на способ наследования или тип молекулярного носителя (1, аутосомно-доминантный; 2, аутосомно-рецессивный; 3, X — хромосомный; 4, Y — хромосомный; 5, митохондриальный; 6, дополнительная молекулярная информация [OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, см. с. 408]). Для всех упомянутых в этой книге заболеваний приведены шестизначные номера OMIM.

### Проект «Геном человека» и другие международные инициативы

Новая эра в геномике началась в 1990 г. с запуском проекта «Геном человека» (HGP) и связанных с ним исследовательских программ по многим другим организмам (Lander and Weinberg, 2000; Green and Guyer, 2011). Проект завершился в 2003 г. публикацией эталонной последовательности ДНК человека

(IHGSC, 2004). Этот международный проект объединял ученых нескольких стран под руководством биомедицинских центров в США и Великобритании. Основной целью проекта было определить состоящую из 3 млрд пар нуклеотидов полную последовательность ДНК генома человека. Эта непростая в то время задача была сопоставима с прочтением каждой отдельной буквы шириной 1 мм в цепочке букв длиной 3000 км. Первый вариант секвенированного генома человека, охватывающий приблизительно 90% генома, обнаружили в июне 2000 г. (IHGSC, 2001; Venter et al, 2001). Публикация полной последовательности ДНК генома человека состоялась в 2004 г. (IHGSC, 2004). Все человеческие хромосомы были полностью секвенированы (см. Избранные сайты с информацией о генетике и геноме Nature Web Focus: Human Genome Collection и OMIM). Вскоре появилось несколько дополнительных международных проектов (MapMap, ENCODE и др.), направленных на продвижение определенных областей исследований. Международный проект MapMap был запущен в 2002 г. как проект, направленный на выявление всех генетических вариантов последовательности ДНК. Эти варианты могут оказывать существенное влияние на причины заболеваний или определять реакцию пациента на лекарственные препараты (см. Избранные сайты с информацией о генетике и геноме: международный проект MapMap). ENCODE (Энциклопедия элементов ДНК) — международный консорциум, изучающий все функциональные элементы в геноме человека (см. Избранные сайты с информацией о генетике и геноме: Encyclopedia of DNA Elements).



Виктор А. Маккьюсик (1921–2010)  
([www.hopkinsmedicine.org](http://www.hopkinsmedicine.org))

Проект «Эпигеном человека» (HEP) создан для обнаружения и каталогизации всех переменных позиций метилирования в геноме человека.

### **Заблуждения в генетике: евгеника**

Евгеника (eugenics) — термин, введенный Фрэнсисом Гальтоном в 1882 г., который означает улучшение человека генетическими средствами. В период между 1900 и 1935 гг. многие страны приняли политику и законы, которые, как предполагалось, уменьшали или устраняли накопление «нежелательных» генетических признаков в популяции. Считалось, что белая раса имеет превосходство над другими расами, но сторонники такого подхода не понимали, что генетически определенных человеческих рас не существует. Евгеника предполагала, что стерилизация людей с заболеваниями, считающимися наследственными, улучшит человеческое общество. К 1935 г. законы о стерилизации работали в Дании, Норвегии, Швеции, Германии и Швейцарии, а также в 27 штатах США. Главными объектами были лица с психическими расстрой-

ствами различной степени или эпилепсией, а также преступники и гомосексуалисты. Хотя в большинстве случаев заявленная цель была евгенической, на практике стерилизацию выполняли по социальным, а не по генетическим причинам.

Полное отсутствие знаний о структуре и функциях генов, возможно, приводило к ошибочному пониманию евгеники, предполагавшему, что «плохие гены» могут быть устранены из человеческих популяций. Сегодня мы знаем, что многие негативные расстройства вовсе не являются наследственными либо имеют комплексный генетический характер. В таких случаях стерилизация никоим образом не уменьшит частоту генов, приводящих к развитию умственной отсталости и других расстройств. В нацистской Германии с 1933 г. до конца Второй мировой войны в 1945 г. евгенику использовали в качестве предлога для широко распространенной дискриминации и убийства миллионов ни в чем не повинных людей, которых считали «бесполезными» (Müller-Hill, 1988; Vogel and Motulsky, 1997; Strong, 2003). Однако подобные теории, объясняемые якобы генетикой, не имеют научного обоснования. Современные генетики показали, что непродуманный евгенический подход не позволяет устранить или уменьшить частоту генетических заболеваний человека. К людям в то время применяли фрагментарные генетические знания, поскольку ничего не было известно о структуре генов. Действительно, до 1949 г. принципиального прогресса в исследовании генетики человека не было. Теперь правильным считают диаметрально противоположный подход. Очевидно, что генетически детерминированные заболевания не могут быть искоренены, и общество должно быть готово к их возникновению. Никто не свободен от генетического бремени. Каждый человек несет примерно 10 или более потенциально вредных изменений в геноме, которые при определенных обстоятельствах могут неожиданно проявиться в любой семье как генетическое заболевание.

### **Этические и социальные проблемы, образование**

Проект «Геном человека» уделил также внимание этическим, правовым и социальным вопросам (исследовательская программа по этическим, правовым и социальным аспектам ELSI). Это направление составляло значительную часть проекта HGP ввиду далеко идущих последствий имеющихся и ожидаемых

знаний о генах и геноме человека. В зависимости от семейного анамнеза и типа заболевания сегодня можно получить прогностическую информацию о заболевании за годы или даже десятилетия до появления симптомов. Это позволяет расширить временные рамки диагностики. Кроме того, не только пострадавший человек, пациент, но и другие, т. е. члены семьи, могут получить информацию о собственном риске заболеть или риске развития заболевания у своего потомства. Возможность проводить досимптоматическое или прогностическое генетическое тестирование приводит к появлению новых вопросов об использовании генетических данных. Прежде чем вынести решение о проведении генетического теста, необходимо учесть мнение человека; информированное согласие должно быть получено только после того, как все заинтересованные лица будут надлежащим образом проинформированы о цели, обоснованности, надежности, а также возможных последствиях тестирования. В некоторых странах приняты законы, гарантирующие, что любая полученная генетическая информация будет использована ис-

ключительно в интересах соответствующего лица; перед тестированием получают информированное согласие пациента и обеспечивают конфиденциальность данных.

Завершение проекта «Геном человека» и внедрение новых инструментов геномных исследований, в частности относительно недорогих высокопроизводительных методов секвенирования ДНК (NGS, второе поколение, см. с. 80), с 2005 г. открыли новую эру в геномной медицине (Green and Guyer, 2011; Lupski et al, 2011). Теперь возможен полногеномный поиск генетических факторов, лежащих в основе конкретного заболевания (полногеномный поиск ассоциаций, см. с. 236). Есть возможность выделить генетические и негенетические основы заболевания и определить индивидуальные факторы риска. Неблагоприятные реакции на фармпрепараты (фармакогенетика) также можно выявить на полногеномном уровне (фармакогеномика). Любую новую, ранее неизвестную геномную информацию необходимо использовать при индивидуальном консультировании, чтобы принять решение в интересах пациента.

**ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРУЕМАЯ В ТЕКСТЕ**

- Bateson W. *Mendel's Principles of Heredity*. Cambridge: University of Cambridge Press; 1909.
- Bearn AG. Archibald Garrod and the Individuality of Man. Oxford: Oxford University Press, Oxford; 1993.
- Cairns J, Stent GS, Watson JD, eds. *Phage and the Origins of Molecular Biology*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1978.
- Chargaff E. *Heraclitean Fire: Sketches from a Life before Nature*. New York: Rockefeller University Press; 1978.
- Childs B. *Genetic Medicine. A Logic of Disease*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.
- Childs B. *A Logic of Disease. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 6th ed. Elsevier; Chap 2.
- Childs B, Pyeritz RE. *Medicine in a genetic context*. In: Rimoin DL, Pyeritz R, Korf B, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 6th ed. New York: Elsevier; 2013. Chap 2.
- Crick F. *What Mad Pursuit: A Personal View of Scientific Discovery*. New York: Basic Books; 1988.
- Demuth JP, De Bie T, Stajich JE, Cristianini N, Hahn MW. The evolution of mammalian gene families. *PLoS One* 2006; 1:e85. PubMed.
- Dobzhansky T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am Biol Teach* 1973; 35 (3): 125–129.
- Dubos RJ. *The Professor, the Institute, and DNA: Oswald T. Avery, his Life and Scientific Achievements*. New York: Rockefeller University Press; 1976.
- Fedoroff N, Botstein D, eds. *The Dynamic Genome: Barbara McClintock's Ideas in the Century of Genetics*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1992.
- Fox Keller EA. *A Feeling for the Organism: the Life and Work of Barbara McClintock*. New York: W. H. Freeman; 1983.
- Franklin RE, Gosling RG. Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature* 1953; 171 (4356): 740–741. PubMed.
- Garrod AE. *The Inborn Factors in Disease: an Essay*. Oxford: Clarendon Press; 1931.
- Green ED, Guyer MS; National Human Genome Research Institute. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature* 2011; 470 (7333): 204–213. PubMed.
- Haws DV, McKusick VA. Farabee's brachydactylous kindred revisited. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1963; 113: 20–30. PubMed.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, et al; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409 (6822): 860–921. PubMed.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431 (7011): 931–945. PubMed.
- Judson HF. *The Eighth Day of Creation. Makers of the Revolution in Biology*, expanded edition. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1996.
- Lander ES, Weinberg RA. Genomics: journey to the center of biology. *Science* 2000; 287 (5459): 1777–1782. PubMed.
- Lupski JR, Belmont JW, Boerwinkle E, Gibbs RA. Clan genomics and the complex architecture of human disease. *Cell* 2011; 147 (1): 32–43. PubMed.
- Maddox B. *Rosalind Franklin. Dark Lady of DNA*. New York: HarperCollins; 2002.
- McCarty M. *The Transforming Principle*. New York: W. W. Norton; 1985.
- McClintock B. The significance of responses of the genome to challenge. *Science* 1984; 226 (4676): 792–801. PubMed.
- McKusick VA. Human genetics: the last 35 years, the present, and the future. *Am J Hum Genet* 1992; 50 (4): 663–670. PubMed.
- McKusick VA, Harper P. History of medical genetics. In: Rimoin D, Pyeritz R, Korf B, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 6th ed. New York: Elsevier; 2013. Chap 1.
- McKusick VA. *Mendelian Inheritance in Man: A Catalog of Human Genes and Genetic*

- Disorders. 12th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1998.
- Mendel G. Versuche über Pflanzen — Hybriden. Verh Naturforsch Ver Brünn 1866; 4: 3–47.
- Morgan TH. The Theory of the Gene. Enlarged and Revised Edition. New Haven: Yale University Press; 1926.
- Müller — Hill B. Murderous Science. Oxford: Oxford University Press; 1988.
- Ohno S. Evolution by Gene Duplication. New York, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1970.
- OMIM. Online Inheritance in Man. A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
- Reilly MT, Faulkner GJ, Dubnau J, Ponomarev I, Gage FH. The role of transposable elements in health and diseases of the central nervous system. J Neurosci 2013; 33 (45): 17577–17586. PubMed.
- Schrödinger E. What Is Life? The Physical Aspect of the Living Cell. New York: Penguin Books; 1944.
- Watson JD. The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA. Stent GS, ed. London: Weidenfeld & Nicolson; 1981.
- Stern C. Principles of Human Genetics. 3rd ed. San Francisco: W. H. Freeman; 1973.
- Strong C. Eugenics. In: Cooper DV, ed. Encyclopedia of the Human Genome. Vol. 2. London: Nature Publishing Group; 2003: 335–340.
- Sudmant PH, Rausch T, Gardner EJ, et al; 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. Nature 2015; 526 (7571): 75–81. PubMed.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. Science 2001; 291 (5507): 1304–1351. PubMed.
- Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics: Problems and Approaches. 3rd ed. Heidelberg: SpringerVerlag; 1997.
- Watson JD. The Double Helix. A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA. New York: Atheneum; 1968.
- Watson JD. A Passion for DNA. Genes, Genomes, and Society. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2000.
- Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953; 171 (4356): 737–738. PubMed.
- Watson JD, Tooze J. The DNA Story: a documentary history of gene cloning. San Francisco: W. H. Freeman; 1981.
- Wilkins MH, Stokes AR, Wilson HR. Molecular structure of deoxyribose nucleic acids. Nature 1953; 171 (4356): 738–740. PubMed.
- Wilkins M. The Third Man of the Double Helix. Oxford: Oxford University Press; 2003.

(Список литературы пересмотрен 8 июня 2017 г.)

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. New York: Garland Publishing Co; 2015.
- Brown TA. *Genomes*. 3rd ed. New York: Garland Science; 2007.
- Dobzhansky T. *Genetics of the Evolutionary Process*. New York: Columbia University Press; 1970.
- Dunn LC. *A Short History of Genetics*. New York: McGraw-Hill; 1965.
- Erickson RP, Wynshaw — Boris AJ, eds. *Epstein's Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016.
- Gilbert SF, Barresi MJF. *Developmental Biology*. 11th ed. Sunderland: Sinauer; 2016.
- Harper PS. *Practical Genetic Counselling*. 7th ed. London: Edward Arnold; 2010.
- Griffiths AJF, Wessler SR, Lewontin RC, Carroll SB. *Introduction to Genetic Analysis*. 10th ed. San Francisco: W. H. Freeman; 2014.
- Domchek SM, Jameson JL, Miesfeldt S. *The Practice of Genetics in Clinical Medicine. Harrison's Principles of Internal Medicine*. 10th ed. New York: McGrawHill Medical; 2015. Chap 84.
- Jobling MA, Hollox E, Hurler M, Kivisild T, Tyler-Smith C. *Human Evolutionary Genetics*. 2nd ed. New York: Garland Science; 2014.
- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. *Medical Genetics*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
- King R, Rotter J, Motulsky AG, eds. *The Genetic Basis of Common Disorders*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
- King RC, Mulligan PK, Stansfield WD. *A Dictionary of Genetics*. 8th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
- Jan K, Naoyuki T. *Where Do We Come From? The Molecular Evidence for Human Descent*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2002.
- Krebs JE, Kilpatrick ST, Goldstein ES. *Lewin's Genes XI*. Sudbury: Jones & Bartlett; 2013.
- Lodish H, Berk A, Kaiser CA, et al. *Molecular Cell Biology*. 8th ed. New York: W. H. Freeman; 2016.
- Lupski JR, Stankiewicz P, eds. *Genomic Disorders. The Genomic Basis of Disease*. Totowa: Humana Press; 2006.
- McClintock B. Chromosome organization and genic expression. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1951; 16: 13–47. PubMed.
- McClintock B. Induction of instability at selected loci in maize. *Genetics* 1953; 38 (6): 579–599. PubMed.
- Morgan TH. *The Theory of the Gene*. New Haven: Yale University Press; 1926.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2016.
- Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 7th ed. Edinburgh: Elsevier; 2013.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. Available at: <http://www.ommbid.org>. Accessed June 6, 2017.
- Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med* 2010; 61: 437–455. PubMed.
- Speicher MR, Antonarakis SE, Motulsky AG, eds. *Vogel and Motulsky's Human Genetics. Problems and Approaches*. 4th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
- Stebbins GL. *Darwin to DNA. Molecules to Humanity*. San Francisco: W. H. Freeman; 1982.
- Stent G, Calendar R. *Molecular Genetics. An Introductory Narrative*. 2nd ed. San Francisco: W. H. Freeman; 1978.
- Strachan T, Goodship J, Chinnery P. *Genetics and Genomics in Medicine*. London: Garland Science; 2015.
- Sturtevant AH. *A History of Genetics*. New York: Harper & Row; 1965.
- Turnpenny PD, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 14th ed. Edinburgh, Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone; 2011.
- Watson JD, Baker TA, Bell SP, Gann A, Levine M, Losick R. *Molecular Biology of the Gene*. 6th ed. New York: Pearson/Benjamin Cummings and Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2008.
- Weinberg RA. *The Biology of Cancer*. 2nd ed. New York: Garland Science; 2013.
- Weatherall DJ. *The New Genetics and Clinical Practice*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1991.
- Whitehouse HLK. *Towards an Understanding of the Mechanism of Heredity*. 3rd ed. London: Edward Arnold; 1973.



## ИЗБРАННЫЕ САЙТЫ С ИНФОРМАЦИЕЙ О ГЕНЕТИКЕ И ГЕНОМЕ

Cancer Genome Atlas NIH. <https://cancergenome.nih.gov/>. По состоянию на 6 июня 2017 г.

Cancer Genome Projects ICGC. <http://icgc.org/>. Доступно по ссылке <http://www.icgc.org> и <http://www.sanger.ac.uk/perl/genetics/CGP/cosmic>.\*\*

Deciphering human disease. База данных причин заболеваний. Доступно по ссылке <http://www.sanger.ac.uk/>.\*

Encyclopedia of DNA Elements. ENCODE. Доступно по ссылке <http://www.genome.gov/encode>.\*

GeneTests, клинический информационный ресурс, содержащий сведения о генетическом тестировании для диагностики, ведения и генетического консультирования людей и семей со специфическими наследственными заболеваниями. Доступно по ссылке <https://www.genetests.org>.\*

Браузер Genome Bioinformatics UCSC Genome. Available at: <http://genome.ucsc.edu/>.\*

Genome — wide Association Studies. Доступно по ссылке <http://www.genome.gov/GWASudies/>.\*

Human Epigenome Project (HEP). Доступно по ссылке <http://www.epigenome.org/>.\*

Международный проект HapMap. Доступно по ссылке [www.hapmap.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.hapmap.ncbi.nlm.nih.gov).\*

National Human Genome Research Institute. Доступно по ссылке <http://www.genome.gov/Planning/>.\*

MITOMAP. База данных по митохондриальному геному человека. Доступно по ссылке <http://www.gen.emory.edu/mitomap.html>.\*

National Center for Health Statistics at Centers for Disease Control and Prevention. Доступно по ссылке <http://www.cdc.gov/nchs/>.\*

Nature Web Focus: Human Genome Collection. Доступно по ссылке <http://www.nature.com/nature/supplements/collections/humangenome/>.\*\*

OMIM. Online Mendelian Inheritance of Man. Доступно по ссылке <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.\*

Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Доступно по ссылке [www.ommbid.com/](http://www.ommbid.com/).\*

Thousand Genomes Project. Доступно по ссылке <http://www.1000genomes.org>.\*

\*\*По состоянию на 24 января 2012 г.

\* По состоянию на 6 июня 2017 г.



## ДОСТИЖЕНИЯ, КОТОРЫЕ СПОСОБСТВОВАЛИ РАЗВИТИЮ ГЕНЕТИКИ

(Так как в список попали лишь избранные достижения, его нельзя считать полным; приносим свои извинения авторам, которые в нем не упомянуты.)

- 1665** Описаны клетки, введен термин «клетка» (Р. Гук)
- 1827** Описана человеческая яйцеклетка (Карл Э. фон Бэр)
- 1839** Клетки признаны основой живых организмов (М. Шлейден, Т. Шванн)
- 1859** Сформулированы понятие и факты эволюции (Ч. Дарвин)
- 1866** Законы наследования по отдельным «факторам», действующим как доминантные или рецессивные (Г. Мендель)
- 1869** «Нуклеин»: новая обладающая кислотными свойствами фосфоросодержащая длинная молекула (Ф. Мишер)
- 1874** Найдены различия между монозиготными и дизиготными близнецами (К. Дарест)
- 1876** «Природа и воспитание» (Ф. Гальтон)
- 1879** Описаны хромосомы в митозе (В. Флеминг)
- 1883** Количественные аспекты наследственности (Ф. Гальтон)
- 1888** Термин «хромосома» (В. Вальдейер)
- 1889** Термин «нуклеиновая кислота» (Р. Альтман)
- 1892** Термин «вирус» (Д. Ивановский)
- 1897** Открыты ферменты (Э. Бухнер)
- 1900** Признание открытий Г. Менделя (Х. Де Фриз, Э. Чермак, К. Корренс, независимо друг от друга). Группы крови системы АВО (Ландштейнер)
- 1901** Термин «мутация» (Х. Де Фриз)
- 1902** Установлено, что некоторые заболевания человека наследуются в соответствии с законами Менделя (У. Бэйтсон, А. Гаррод). Половые хромосомы (К. МакКланг). Хромосомы и менделевские факторы связаны друг с другом (У. Саттон). Индивидуальность хромосом (Т. Бовери)
- 1906** Термин «генетика» (У. Бэйтсон)
- 1907** Культура спинного мозга амфибий (Р. Гаррисон)
- 1908** Популяционная генетика (Дж. Харди, В. Вайнберг)
- 1909** Врожденные ошибки метаболизма (А. Гаррод). Термины «ген», «генотип» и «фенотип» (В. Иогансен). Формирование хиазм в мейозе (Ф. Янссене). Первая инбредная линия мышей, DBA (К. Литл)
- 1910** Начало генетических исследований дрозофилы (Т. Морган). Первая мутация дрозофилы (белые глаза)
- 1911** Вирус саркомы (П. Раус)
- 1912** Кроссинговер (Т. Морган и Е. Кэттель). Генетическое сцепление (Т. Морган и К. Линч). Первая генетическая карта (А. Стертевант)
- 1913** Первый опыт длительного поддержания клеточной культуры (А. Каррель). Показано нерасхождение хромосом (К. Бриджес)

- 1915** Гены расположены в хромосомах (хромосомная теория наследственности; Т. Морган, А. Стертевант, Г. Мюллер, К. Бриджес). Мутация *Vithogax* (К. Бриджес). Первое сцепление генов у позвоночных (Дж. Холдейн, А. Шпрунг, Н. Холдейн). Термин «гермафродит» (Р. Гольдшмидт)
- 1917** Открыты бактериофаги (Ф. Д'Эрелль)
- 1922** Фенотипы растений *Datura stramonium*, соответствующие различным типам трисомии (Ф. Блейксли)
- 1923** Хромосомные транслокации у дрожозифил (К. Бриджес)
- 1924** Генетика групп крови (Ф. Бернштейн). Статистический анализ генетических признаков (Р. Фишер)
- 1926** Ферменты и белки (Дж. Самнер)
- 1927** Мутации, вызванные рентгеновским излучением (Г. Меллер). Дрейф генов (С. Райт)
- 1928** Эухроматин/гетерохроматин (Э. Хайтц). Генетическая трансформация у бактерий (Ф. Гриффит)
- 1933** Анализ родословной (Дж. Холдейн, Т. Хогбен, Р. Фишер, Ф. Ленц, Ф. Бернштейн). Политенные хромосомы (Э. Хайтц и Э. Бауэр, Т. Пайнтер)
- 1934** Термин «анеуплоидия» (А. Блейксли)
- 1935** Первая цитогенетическая карта дрожозифил (К. Бриджес). Первая оценка частоты мутаций у человека (Дж. Холдейн)
- 1937** Лocus H2 у мышей (П. Горер). Впервые выявлено сцепление между гемофилией А и цветовой слепотой у человека (Дж. Белл и Дж. Холдейн)
- 1938** Описаны теломеры (Г. Меллер)
- 1940** Полиморфизм (Е. Форд). Резус-фактор (К. Ландштейнер и А. Винер)
- 1941** Эволюция через дупликацию генов (Э. Льюис). Генетический контроль синтеза ферментов (Дж. Бидл и Э. Татум). Мутации, вызванные ипритом (Ш. Ауэрбах и Д. Робсон)
- 1942** Понятие эпигенетики (К. Уоддингтон)
- 1943** Обнаружены мутации у бактерий (С. Луриа и М. Дельбрюк)
- 1944** ДНК как материальная основа генетической информации (О. Эвери, К. Маклаид, М. Маккарти). Что такое жизнь с точки зрения физики? Книга, оказавшая большое влияние (Э. Шредингер)
- 1946** Генетическая рекомбинация у бактерий (Э. Ледерберг и Э. Тейтем)
- 1947** Генетическая рекомбинация у вирусов (М. Дельбрюк и М. Бейли, А. Херши)
- 1949** Серповидноклеточная анемия, генетически обусловленное заболевание (Дж. Нил, Л. Полинг). Нарушения структуры гемоглобина в регионах, где распространена малярия (Дж. Холдейн). X-хроматин (М. Барр и Ч. Бертрам)
- 1950** Определено количественное соотношение четырех азотистых оснований (Э. Чаргафф)
- 1951** Подвижные генетические элементы у кукурузы *Zea mays* (Б. Макклинток). Альфа-спираль и бета-структура белка (Л. Полинг и Р. Корей)
- 1952** Гены состоят из ДНК (А. Херши и М. Чейз). Плазмиды (Э. Ледерберг). Фаговая трансдукция (Н. Циндер и Э. Ледерберг). Впервые выявлен дефект фермента у человека (Г. Кори и К. Кори). Выявлена первая группа сцепления у человека (Дж. Мор). Применение колхицина и гипотонического физиологического раствора для хромосомного анализа (Т. Хсу и Ч. Померат). Экзогенные факторы как причина врожденных пороков развития (Дж. Варкани)
- 1953** Структура ДНК (Дж. Уотсон и Ф. Крик, Р. Франклин, М. Уилкинс). Конъюгация у бактерий (У. Хейс, Л. Кавалли и Э. Ледерберг, независимо друг от друга). Менделеевское наследование (Б. Эфрусси). Клеточный цикл

- (А. Говард и Э. Пелк). Лечение фенилкетонурии диетой (Х. Биккель)
- 1954** Репарация ДНК (Г. Меллер). Локус HLA (Ж. Доссе). «Барабанные палочки» лейкоцитов (В. Дэвидсон и Р. Смит). Отсутствие X-хроматина в клетках при синдроме Тернера в клетках (П. Полани). Биосинтез холестерина (К. Блох)
- 1955** Первая генетическая карта на молекулярном уровне (С. Бензер). Впервые описана аминокислотная последовательность белка инсулина (Ф. Сенгер). Лизосомы (К. де Дюв). Соскоб слизистой рта (К. Мур, М. Барр). 5-Бром-урацил, аналог тимина, вызывает мутации у фагов (А. Парди и Р. Литман)
- 1956** Установление 46 хромосом у человека (Д. Чио и А. Леван, Ч. Форд и Д. Хамертон). Выявление аминокислотной последовательности молекулы гемоглобина (В. Ингрэм). Синтез ДНК *in vitro* (С. Очоа, А. Корнберг). Синаптомемный комплекс, синапсис при мейозе (М. Мозес. Д. Фоусетт). Генетическая неоднородность (Х. Харрис, К. Фрэйзер)
- 1957** Генетическая комплементация (Дж. Финчем). Генетические исследования последствий воздействия радиации на человека (Дж. Нил и У. Шулл)
- 1958** Полуконсервативная репликация ДНК (М. Мезельсон и Ф. Сталь). Генетика соматических клеток (Г. Понтекорво). Рибосомы (Р. Робертс, Г. Динцис). Клонирование отдельных клеток (К. Сэнфорд, Т. Пак)
- 1959** Первые хромосомные aberrации у человека: трисомия 21 (Ж. Лежён, М. Готье, Р. Тюрпен). Синдром Тернера: 45, X0 (К. Форд). Синдром Клайнфельтера: 47 XXY (Джейкобс и Стронг). ДНК-полимераза (А. Корнберг). Изоферменты (Э. Веселл, Л. Маркерт). Фармакогенетика (А. Мотульски, Ф. Фогель)
- 1960** Стимуляция культуры лимфоцитов фитогемагглютинином (П. Новелл, Р. Мурхед, Д. Хангерфорд). Филадельфийская хромосома (П. Новелл и Д. Хангерфорд)
- 1961** Генетический код содержит триплеты (У. Крик, С. Бреннер, Л. Барнетт, Р. Дж. Уотс-Тобин). Определен генетический код (М. Ниренберг, Х. Маттеи, С. Очоа). Инактивация X-хромосомы (М. Лайон, подтвердили Э. Бейтлер, Л. Рассел, С. Оно). Регуляция генов, понятие оперона (Ф. Жакоб и Дж. Моно). Галактоземия в клеточной культуре (Р. Кроот). Гибридизация клеток (Ф. Барски, Б. Эфрусси). Талидомидная эмбриопатия (В. Ленц, У. Макбрайд)
- 1962** Молекулярная структура иммуноглобулинов (Дж. Эдельман, Э. Франклин). Идентификация отдельных хромосом человека методом авторадиографии (Дж. Джерман, О. Миллер). Термин «кодон» для триплета последовательных оснований (С. Бреннер). Репликон (Ф. Жакоб и С. Бреннер). Клеточная культура (В. Жибальски и Е. Жибальска). Хг, первая группа крови человека, связанная с X-хромосомой (Дж. Манн, Р. Рейс, Ф. Сенгер). Скрининг для обнаружения фенилкетонурии (Р. Гатри, Х. Бикел)
- 1963** Лизосомные болезни накопления (К. де Дюв). Первый аутосомный синдром на основе делеции (синдром кошачьего крика, Ж. Лежен)
- 1964** Колинеарность гена и белкового продукта гена (Ч. Янофски). Эксцизионная репарация (Р. Сетлоу). Метод смешанной культуры лимфоцитов (Ф. Бах и К. Хиршхорн, Б. Бейн и Л. Левенштейн). Микролимфоцитотоксический тест (П. Тerasaki и Дж. Макклелланд). Селективная среда HAT (Дж. Литтлфилд). Спонтанная хромосомная нестабильность (Дж. Джерман, Т. Шредер). Клеточная культура из клеток амниотической жидкости (Г. Клиндер). Изучение наследственных заболеваний на клеточных культурах (Б. Данес, А. Берн, П. Круг, У. Меллман). Популяционная цитогенетика (К. Браун). Хромосомные aberrации плода при самопроизвольных выкидышах (К. Бениршке)
- 1965** Последовательность нуклеотидов в транспортной РНК аланина, выделенной из дрожжей (Р. Холли). Ограниченная продолжительность

- жизни культивируемых фибробластов (Р. Мурхед). Кроссинговер в соматических клетках человека (Дж. Герман). Слияние клеток вирусом Сендай (Г. Харрис и Дж. Уоткинс)
- 1966** Завершена расшифровка генетического кода. База медицинских данных менделевского наследования у человека (В. Маккьюсик)
- 1968** Рестрикционные эндонуклеазы (Х. Смит, С. Линн и В. Арбер, М. Мезельсон и Р. Юань). Фрагменты Оказки в синтезе ДНК (Р. Оказки). Система тканевой совместимости HLA-D (Р. Чепелини, Б. Амос). Повторяющиеся последовательности ДНК (Р. Бриттен и Д. Кон). Биохимические основы определения групп крови системы АВО (У. Уоткинс). Нарушение эксцизионной репарации ДНК при пигментной ксеродерме (Дж. Кливер). Первый опыт определения аутосомного локуса у человека (Р. Донахью, В. Маккьюсик). Синтез гена *in vitro* (Н. Хорана). Нейтральная теория молекулярной эволюции (М. Кимура)
- 1970** Обратная транскриптаза (Д. Балтимор, Г. Темин, независимо). Новый термин «синтения» для обозначения всех локусов гена в одной и той же хромосоме (Дж. Ренвик). Дефекты ферментов при лизосомных болезнях накопления (Э. Нойфельд, А. Дорфман). Идентификация отдельных хромосом с использованием специфичных образующих полосы красителей (Л. Чех, Т. Касперсон, Х. Лубс, М. Дрец и М. Шоу, В. Шнедл, Г. Эванс). Y-хроматин (П. Пирсон, М. Бобров, С. Воза). Трансплантация тимуса при иммунодефиците (Д. ван Беккум)
- 1971** Двухударная теория канцерогенеза при ретинобластоме (А. Кнудсон)
- 1972** Высокая средняя гетерозиготность (Г. Харрис и Д. Хопкинсон, Р. Левонтин). Связь антигенов HLA и заболеваний
- 1973** Роль дефектов рецепторов в этиологии генетических дефектов, наследственная гиперлипидемия (М. Браун, Дж. Голдштейн, А. Мотульский). Дифференциальная окраска сестринских хроматид бромдезоксигуанином (С. Латт). Филадельфийская хромосома как пример транслокации (Дж. Роули)
- 1974** Структура хроматина, нуклеосома (Р. Корнберг, А. Олинс и Д. Олинс). Двойное распознавание чужеродного антигена и антигена HLA Т-лимфоцитами (П. Догерти и Р. Цинкернагель). Клон сегмента эукариотической ДНК, для которого известно его местоположение на хромосоме (Д. Хогнесс)
- 1975** Саузерн-блот гибридизация (Е. Саузерн). Моноклональные антитела (Г. Кохлер и Ц. Мильштейн). Впервые идентифицирована сигнальная последовательность белка (Г. Блобель). Модель структуры и функции промотора (Д. Прибноу). Первая трансгенная мышь (Р. Джениш). Асиломарская конформация по рекомбинантной ДНК
- 1976** Перекрывающиеся гены у фага ФХ174 (Б. Барелл, К. Эйр, К. Хатчинсон). Локусы структурных генов для каждой из хромосом человека (Baltimore Conference on Human Gene Mapping). Первый опыт диагностики с использованием рекомбинантной ДНК (У. Кан, М. Гольбус, А. Дози)
- 1977** Гены содержат кодирующие и некодирующие фрагменты ДНК (Р. Робертс, П. Шарп, независимо друг от друга). Первая рекомбинантная молекула ДНК, содержащая ДНК млекопитающего. Методы определения последовательности ДНК (Ф. Сенгер, А. Максам и У. Гилберт). Последовательность фага ФХ174 (Ф. Сенгер). Рентгеноструктурный анализ нуклеосом (Дж. Финч и соавторы)
- 1978** Термины «экзон» и «интрон» для кодирующих и некодирующих фрагментов генов эукариот (У. Гилберт). Структура гена β-глобулина (П. Ледер, Ч. Вайсманн, С. Тилхман и др.). Механизмы транспозиции у бактерий. Производство соматостатина с использованием рекомбинантной ДНК. «Прогулка по хромосоме» как метод поиска генов. Первый опыт генетической диагностики с использованием рестрикционных ферментов (Ю. Кан

- и А. Дози). Тандемные повторы ДНК в теломерах (Э. Блекберн и Дж. Галл)
- 1979** Малые ядерные рибонуклеопротеиды (М. Лернер и Дж. Стейц). Альтернативный генетический код в митохондриальной ДНК (Б. Бэррелл, А. Бэнкир, Ж. Друан). Белок р53 (Д. Лейн, А. Левин, Л. Кроуфорд, Л. Олд)
- 1980** Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов для картирования (Д. Ботштейн и соавторы). Исследование генной регуляции эмбрионального развития дрозофилы мутационным методом (К. Нюсслейн-Фольгард и Э. Вейсхауз). Путем впрыскивания клонированной ДНК получены первые трансгенные мыши (Дж. Гордон). Трансформация культивированных клеток млекопитающих путем впрыскивания ДНК (М. Капеччи). Структура 16S рРНК (К. Везе)
- 1981** Последовательность митохондриального генома (С. Андерсон, С. Барретт, А. Бэнкир)
- 1982** Гены супрессоров опухолевого роста (Г. Клиnger). Прионы (белковые инфекционные агенты) как причина заболеваний центральной нервной системы (куру, почесуха, болезнь Крейтцфельда-Якоба); (С. Прузинер). Появился в продаже инсулин, полученный с использованием рекомбинантной ДНК (компания Eli Lilly)
- 1983** Клеточные онкогены (Х. Вармус и др.). Вирус иммунодефицита человека (Л. Монтанье, Р. Галло). Молекулярные основы хронического миелоидного лейкоза (К. Бартрам, Д. Бутсма и соавторы). Первая рекомбинантная молекула ДНК (Э. Миле, Д. Миллис, Ф. Крамер). Определена последовательность комплекса *Vithogax* у дрозофилы (У. Бендер)
- 1984** Идентификация Т-клеточного рецептора (С. Тонегавы). Гены гомеобокс (Нох) у дрозофилы и мышей (У. Макгиннис). Обнаружение гена болезни Хантингтона (Дж. Гузелла). Дано описание бактерии *Helicobacter pylori* (Б. Маршалл и Р. Уоррен)
- 1985** Полимеразная цепная реакция (К. Мюллис, Р. Сайки). Гипервариабельные сегменты ДНК как «генетические отпечатки пальцев» (А. Джеффрис). Клонирован ген гемофилии А (Дж. Гитшир). Расшифровка последовательности вируса ВИЧ-1; анализ групп сцепления гена муковисцидоза (Х. Эйберг и др.). Выделение теломеразы из инфузории *Tetrahymena* (К. Грейдер и Э. Блекберн). Выделение «цинковых пальцев» из ооцитов *Xenopus* (Дж. Миллер, А. Маклахлин, А. Клуэг). Вставка ДНК методом гомологичной рекомбинации (О. Смитис). Геномный импринтинг у мышей (Б. Каттаных)
- 1986** Первый опыт клонирования человеческих генов. Описаны гены зрительного пигмента человека (Д. Натанс, Д. Томас, Д. Хогнесс). Каталитическая активность рНК (Т. Чек). Первый опыт идентификации человеческого гена по его местоположению на хромосоме (позиционное клонирование) (Б. Ройер-Покора и соавторы)
- 1987** Ультраструктура молекулы HLA (П. Бьеркман, Дж. Стромингер и соавторы). Мышь с нокаутированным геном (М. Капечки). Генетическая карта человеческого генома (Х. Донис-Келлер и соавторы). Митохондриальная ДНК и эволюция человека (Р. Канн, М. Стоункинг, А. Уилсон)
- 1988** Запуск проекта «Геном человека». Молекулярная структура теломера на концах хромосом (Э. Блекберн и др.). Клонирование гена мышечной дистрофии Дюшенна (Л. Кункель и др.). Мутации митохондриальной ДНК человека (Д. Уоллес). Мобильная ДНК как редкая причина гемофилии А (Г. Казазиан). Успешный опыт проведения генной терапии *in vitro*
- 1989** Идентификация гена, вызывающего муковисцидоз (Л. Цуй и др.). Микродиссекция и клонирование определенной области хромосомы человека (Г. Людеке, Г. Сегер, У. Клауссен, Б. Хорстхемке)
- 1990** Мутации гена *p53* как причина синдрома Ли-Фраумени (Д. Малкин). Мутации

- использованного Менделем гена морщинистых семян (М. Бхаттачарья). Дефектный ген как причина наследственного рака молочной железы (Мэри-Клэр Кинг)
- 1991** Семейство генов обонятельных рецепторов (Л. Бак и Р. Аксел). Полная последовательность дрожжевой хромосомы. Широкое использование микросателлитов в качестве полиморфных ДНК-маркеров. Экспансия нуклеотидных повторов как новый класс патогенных мутаций человека
- 1992** Карта хромосом человека с высокой плотностью распределения ДНК-маркеров. Идентифицирован центр инактивации X-хромосомы. Мышь с нокаутированным геном *p53* (О. Смитис)
- 1993** Клонирован ген болезни Хантингтона (М. Макдональд). Связанные с развитием мутации у рыбок данио (М. Маллинз и К. Нюсслейн-Фольхард)
- 1994** Первая физическая карта генома человека в высоком разрешении. Мутации в генах рецепторов фактора роста фибробластов как причина ахондроплазии и других заболеваний человека (М. Мюнке). Идентификация генов наследственного рака молочной железы
- 1995** Клонирование гена BLM (синдром Блума) (Н. Эллис, Дж. Гроден, Дж. Джерман). Первая последовательность генома свободноживущей бактерии *Haemophilus influenzae* (Р. Флейшман, Дж. Вентер и соавторы). Основной ген глаза позвоночных *Seu*, ассоциированный с фенотипом малых глаз (*small eye*; Г. Хальдер, П. Келлерц, В. Геринг). STS-карта генома человека (Т. Хадсон и соавторы)
- 1996** Завершено секвенирование дрожжевого генома (А. Гоффо и соавторы). Карта генома мыши, содержащая более 7000 маркеров (Э. Ландер)
- 1997** Последовательность *E. coli* (Ф. Блаттнер и соавторы). *Helicobacter pylori* (Дж. Томб). Последовательности митохондриальной ДНК неандертальца (М. Крингс, С. Паабо и соавторы). Млекопитающее (овечка Долли) клонировано путем переноса ядра клетки взрослого животного в лишенный ядра ооцит (И. Уилмут)
- 1998** РНК-интерференция (RNAi; А. Файр и соавторы). Секвенирование генома нематоды *Caenorhabditis elegans*; эмбриональные стволовые клетки человека (Дж. Томсон и Д. Гирхарт)
- 1999** Проведено секвенирование первой хромосомы человека (22). Кристаллическая структура рибосомы
- 2000** Секвенирование генома дрозофилы (М. Адамс). Первая полная последовательность генома растительного патогена (*Xylella fastidiosa*). Завершено секвенирование генома первого растения (*Arabidopsis thaliana*)
- 2001** Первая публикация полной последовательности генома человека (Ф. Коллинз, Дж. Вентер и соавторы)
- 2002** Последовательность генома мыши (Р. Уотерстон и соавторы). Последовательность генома риса *Oryza sativa* (Дж. Ю, С. Гофф и соавторы). Последовательность генома малярийного паразита *Plasmodium falciparum* и его переносчика *Anopheles gambiae*. Древнейший представитель гоминид *Sahelanthropus tchadensis* (М. Брюне)
- 2003** Запуск международных проектов Нар-Мар и ENCODE; последовательность Y-хромосомы человека (Г. Скалецки, Д. Пейдж и соавторы). *Homo sapiens idaltu* — древнейший человек современной анатомии, живший в плейстоцене 154–160 тыс. лет назад (Т. Уайт и соавторы)
- 2004** Последовательность генома серой крысы. Новый карликовый вид гоминид с острова Флорес в Индонезии (П. Браун и соавторы)
- 2005** Методы высокопроизводительного секвенирования ДНК (секвенирование второго поколения NGS). Представлена последовательность генома шимпанзе (Р. Уотерстон, Э. Ландер, Р. Уотсон и соавторы).

Выполнено картирование 1,58 млн однонуклеотидных полиморфизмов человека (Д. Хиндс, Д. Кокс и соавторы). Карта гаплотипов человека. Последовательность человеческой X-хромосомы (М. Росс и соавторы). Процесс инактивации X-хромосомы у человека (Л. Каррель и Х. Уиллард)

**2006** Выполнено секвенирование всех хромосом человека. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPS) (К. Такахаши и С. Яманака, Нобелевская премия по физиологии и медицине в 2012 г.)

**2007** Исследования всего генома применяют для поиска факторов, определяющих предрасположенность к некоторым заболеваниям. Распознаны повреждения генома

**2008** Синтезированный бактериальный геном (К. Вентер и соавторы) Секвенирование геномов отдельных людей

**2009** Анализ всего генома с использованием микрочипов; выполнено секвенирование раковых геномов. *Ardipithecus ramidus* определяет новые этапы эволюции человека (Т. Уайт и др.)

**2010** Секвенирование экзона. Расшифровка генома неандертальца

**2011** Структурные вариации генома (И. Эйхлер и соавторы). Хромотрипсис, катастрофическое событие в онкогенезе (П. Стивенс и соавторы)

**2012** Полногеномное секвенирование. Эпигенетика рака. Геном денисовского человека. Топологически ассоциированные домены хроматина (TAD)

**2013** Запуск проекта ENCODE (Энциклопедия элементов ДНК). Технология редактирования генома с помощью CRISPR-Cas (М. Жинек и соавторы, Э. Шарпантье и Дж. Дудна)

**2014** Ремоделирование нуклеосом, комплекс SWI/SNF. Признаки старения (К. Лопес-

Отин). Секвенирование третьего поколения. Полностью расшифрован геном неандертальца (К. Прюфер и соавторы). Ландшафт генома рака легких

**2015** Дорожная карта эпигенома. Ископаемый вид *Homo naledi* (Л. Бергер). Проект «1000 геномов». Проект «Атлас ракового генома»

**2016** Новый механизм удлинения теломер (Р. Дилли и соавторы). Метод замены митохондрий

**2017** (первая половина) Жидкостная биопсия для определения циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA)

## Литература

- Помимо собственных записей, даты были взяты из следующих источников:
- Dunn LC. A Short History of Genetics. New York: McGraw-Hill; 1965.
- King RC, Mulligan PK, Stansfield WD. A Dictionary of Genetics. 8th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
- Lander ES, Weinberg RA. Genomics: journey to the center of biology. *Science* 2000; 287 (5459): 1777–1782. PubMed.
- McKusick VA. Human genetics: the last 35 years, the present, and the future. *Am J Hum Genet* 1992; 50 (4): 663–670.
- McKusick VA, Harper PS. History of Medical Genetics. In: Rimoin D, Pyeritz R, Korf B, eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 6th ed. New York: Elsevier; 2013. Chap 1.
- Watson JD. The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA. Stent GS, ed. London: Weidenfeld & Nicolson; 1981.
- Sturtevant AH. A History of Genetics. New York: Cold Spring Harbor Press; 2001.
- The New Encyclopaedia Britannica. 15th ed. Chicago: Encyclopaedia Britannica; 2010.
- Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics: Problems and Approaches. 3rd ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 1997.
- Whitehouse HLK. Towards an Understanding of the Mechanism of Heredity. 3rd ed. London: Edward Arnold; 1973.





# ОСНОВЫ

## ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДРЕВО ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

Филогенетическое древо — это попытка показать предполагаемые эволюционные взаимосвязи живых организмов. Впервые такое древо было представлено Ламарком в 1809 г. Это один рисунок в работе «Происхождение видов», где в 1859 г. Чарльз Дарвин написал: «Вероятно, все органические существа, которые когда-либо жили на этой Земле, произошли от какой-то изначальной формы». Считается, что Земле чуть больше 4,5 млрд лет, а ранние формы жизни появились около 3,5 млрд лет назад.

### А. Три основные ветви древа жизни

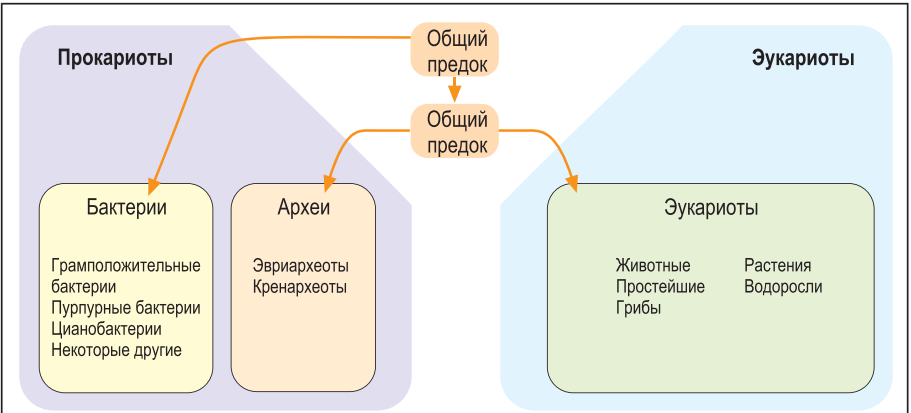
Общепризнанная иерархия живых организмов использует принцип от высшего к низшему: домен → царство → тип → класс → порядок/отряд (у растений/животных) → семейство → род → вид. Живые организмы объединены в группы в соответствии с тем, из каких клеток они состоят — прокариотических или эукариотических. Третья группа живых организмов, археи, называемые также археобактериями, была обнаружена в 1960-х гг. Они относятся к двум типам: эвриархеоты и кренархеоты. Последние данные показывают, что трехдоменное эволюционное древо на самом деле состоит из двух доменов — археи и бактерии. Эукариоты возникли благодаря их взаимодействию около 1,8 млрд лет назад (Williams et al., 2013). Археи могут выживать без молекулярного кислорода при высоких (70–110 °С, термофилы) или низких (психрофилы) температурах, в воде с высокой концентрацией хлорида натрия (галлофилы) или серы (сульфотермофилы), в сильно щелочной среде (pH 11,5, алкалофилы), в кислой среде (ацидофилы), а также в условиях сочетания неблагоприятных факторов, в которых обычные бактерии могут погибнуть. Эукариоты подразделяются на несколько царств: животные, грибы, растения, водоросли, простейшие и др. У всех доменов есть предполагаемый общий предшественник, называемый последним универсальным общим предком.

### Б. Филогения многоклеточных животных

Филогения многоклеточных различается в зависимости от того, основана она на традиционных принципах или на молекулярных данных, полученных преимущественно в результате сравнения последовательностей рибосомной РНК.

### В. Филогения млекопитающих

Млекопитающие появились около 100–120 млн лет назад в конце мезозойской эры. Датировки, впрочем, приблизительны. Из 4629 известных видов млекопитающих 4356 являются плацентарными, их делят на 12 классов. Первые пять классов плацентарных млекопитающих по количеству видов — грызуны (2015), рукокрылые (925), насекомоядные (385), хищные (271) и приматы (233). Появление информации о последовательности ДНК стало причиной определенных изменений филогенетического древа. (Рис. из: Klein & Takahara, 2001.)



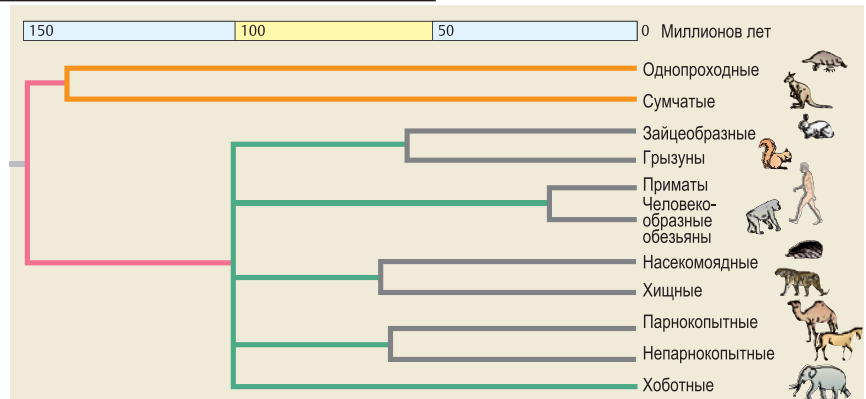
**А. Три группы живых организмов (упрощенная схема)**



**Б. Филогения многоклеточных (упрощенная схема)**



**2. Молекулярная интерпретация**



**1. Традиционный подход**

**В. Филогения млекопитающих (упрощенная схема)**

## ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА

Линии человека и шимпанзе отделились от общего предка около 6–7 млн лет назад. Имеющие отношение к эволюции человека вымершие виды в целом называют гоминидами, хотя термин «гоминины» также используют. Общая схема эволюции человека, созданная в последние 10–15 лет, основана на данных новейших палеонтологических исследований, а также генетических, полученных в результате анализа последовательностей древней ДНК. Основные места обнаружения гоминид в Африке расположены вдоль Рифт-Вэлли в Восточной Африке, в районе Афарской котловины и Хадара (северо-восточная Эфиопия), по обе стороны от озера Туркана в Кении, в ущелье Олдувай и Летоли (Танзания), в двух пунктах в Центральной Африке (Бахрель-Газаль и Торос-Меналла, оба в республике Чад), а также в нескольких пунктах в Южной Африке (Стеркофонтейн, Кромдрай, Сварткранц и Таунг).

### А. Хронология эволюции гоминид

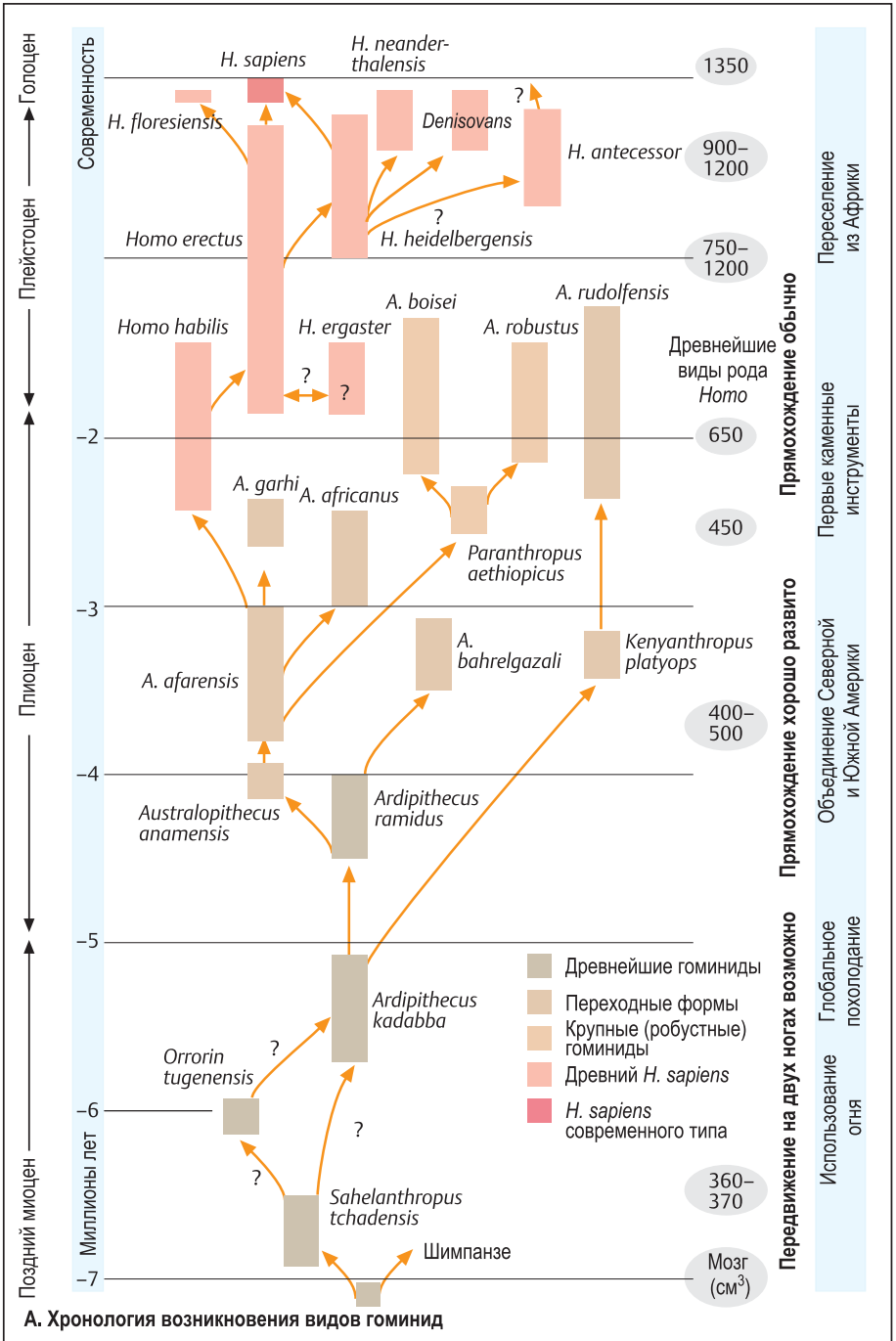
Выделяют четыре этапа эволюции гоминид: древнейшие гоминиды (преаустралопитеки); переходные формы, к которым относят массивных (робустных) гоминид (грацильные австралопитеки и парантропы); древние люди и люди современной анатомии. В каждой группе есть несколько представителей, связи между которыми обозначены стрелками. Однако во многих случаях подробная информация отсутствует. Для древнейших форм в большинстве случаев доступны для изучения были только фрагменты скелета и зубы.

**Древнейшие гоминиды:** старейшим представителем этой группы является *Sahelanthropus tchadensis* (6–7 млн лет назад), обнаруженный в Центральной Африке, в 2500 км к западу от рифтовой долины. Размеры мозга такие же, как у шимпанзе (360–370 см<sup>3</sup>), однако лицо относительно плоское, а толщина зубной эмали средняя между человеком и шимпанзе. Два рода, жившие около 5–6 млн лет назад, — это *Orrorin tugenensis* («первый человек из Туген Хиллс», район Баринго в центральной Кении) и *Ardipithecus ramidus kadabba* (из Аваша, Афар, Эфиопия).

**Переходные формы гоминид:** в эту группу входит подсемейство *Australopithecinae* семейства гоминид, которое, возможно, дало начало древнейшим видам гоминин. Для представителей характерно прямохождение с сопутствующими изменениями рук и ног,

уменьшение размера зубов и прогрессивное развитие мозга. Так, впервые обнаруженный Дартом в 1924 г. в Южной Африке детский череп из Таунга принадлежит *Australopithecus africanus*, который явно обладал способностями к прямохождению. Наиболее известным представителем группы является *A. afarensis* (3–4 млн лет назад), для которого были характерны прямохождение и другие свойственные гоминидам черты. «Люси» — самый яркий представитель вида. Массивные гоминиды с крупными челюстями и зубами вымерли, их не считают предшественниками рода *Homo*. **Древний человек:** основной представитель древних людей — это *Homo erectus*. Он появился в Африке около 1,9 млн лет назад и является первым из древнейших гоминид, обнаруженных за пределами Африки, в Азии и на Кавказе (1,6–1 млн лет назад в Грузии). *Homo habilis* (2,4–1 млн лет назад), человек умелый, генетически не был идентичен *H. erectus*, однако существовал в том же хронологическом промежутке. Эволюцию рода *Homo* можно проследить по характеру использования каменных орудий труда. Наиболее ранние образцы *H. erectus* из Африки иногда относят к *H. ergaster* (2,3–1,4 млн лет назад). *Homo heidelbergensis* (0,6–0,1 млн лет назад) — это вымерший вид рода *Homo*, который может быть предком как *H. neanderthalensis*, так и *H. sapiens* в Европе. *Homo antecessor* (0,8 млн лет назад) — вымерший вид человека, который был обнаружен 10 лет назад в Гран Долине в Испании. *Homo floresiensis* — вымерший 0,6 млн лет назад вид маленького роста (высота взрослого 1 м), обнаруженный на острове Flores в Индонезии (о денисовцах читайте на следующей странице).

**Человек современной анатомии:** все ныне живущие люди принадлежат к одному виду — *Homo sapiens*. *Homo sapiens* отделился от *H. erectus* в Африке около 200–100 тыс. лет назад. Люди современной анатомии покинули Африку около 50 тыс. лет назад и в разное время мигрировали на все континенты. (По данным: Wood, 2005 и Stringer, 2005.)



## ИЗ АФРИКИ: К ЧЕЛОВЕКУ СОВРЕМЕННОГО ТИПА

Люди современного типа появились в Африке около 200 тыс. лет назад. Впоследствии несколько групп мигрировало из Африки в Азию. Недавно была установлена связь ДНК всех ныне существующих неафриканских популяций человека с одним переселением. Люди современного типа, прибывшие в Европу около 50 тыс. лет назад, встретились с более ранней популяцией, которая жила там на протяжении примерно 400 тыс. лет, с неандертальцами. В большинстве случаев они жили в разных местах и создали разные, хотя и частично повторяющие друг друга формы ранней культуры, которые известны как Мустьерская культура для неандертальцев и Ашельская культура для людей современного типа, получившие свои названия от районов Франции. В Азии люди современного типа встретились еще с одной группой древних гоминин — денисовцами, это произошло около 100–60 тыс. лет назад.

### **А. Происхождение человека и неандертальцы**

Около 800 тыс. лет назад у людей и неандертальцев был общий предок. Разделение популяций произошло между 270 тыс. и 440 тыс. лет назад. Неандертальцы и люди современного типа жили вместе на территориях, простиравшихся от Северо-Восточной Европы до Сибири. Хотя неандертальцы вымерли около 28 тыс. лет назад, примерно 4% генома ядерной ДНК европейцы и азиаты получили от неандертальцев, а африканские популяции нет. Третья группа, получившая название «денисовцы», была впервые обнаружена в Денисовой пещере, расположенной в Алтайских горах в Сибири. Неандертальцы и денисовцы более близки друг к другу, чем к современному человеку (Prüfer и др., 2014). Примерно 0,5% генома денисовского человека получено от неандертальцев. (Рис. из: Nonnan и др., 2006.)

### **Б. Расселение людей современного типа за пределами Африки**

Установлено, что расселение из Африки, имевшее место около 60 тыс. лет назад, происходило в северном и южном направлениях. Сначала была заселена Азия (50–70 тыс. лет назад), затем Австралия и немного позднее Европа (40 тыс. лет назад). Американские континенты были заселены в последнюю очередь

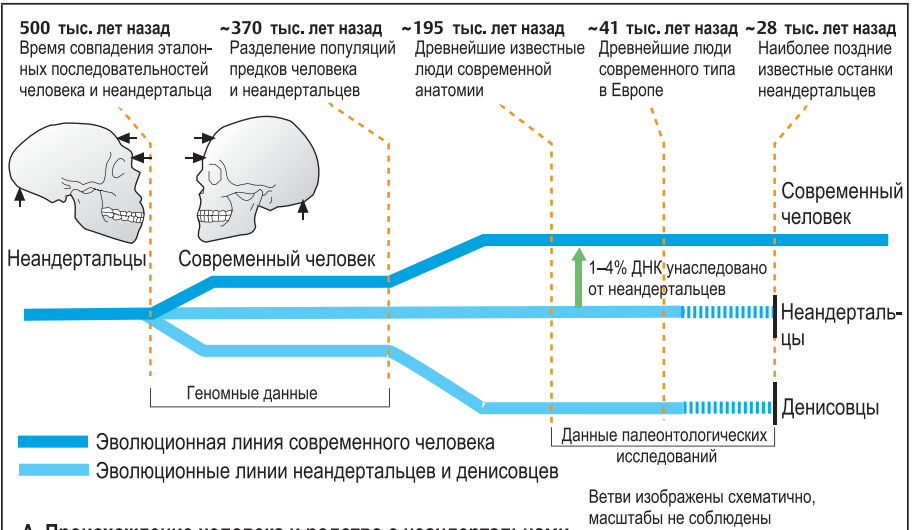
(~13 тыс. лет назад). Расселение из Африки совпадает с ростом локальных популяций и возникновением дефицита ресурсов. Повидимому, наибольшее влияние на человеческие популяции, переселившиеся в Европу, оказывал климат. Стремительно развивалось производство инструментов, но изготавливали и предметы материальной культуры, не имевшие практической ценности. Возраст древнейших инструментов для производства одежды, таких как костяные иглы, составляет около 40 тыс. лет. Заниматься сельским хозяйством и использовать одомашненных животных начали около 12 тыс. лет назад (Рис. из: Jones, 2007.)

### **В. Инструменты и искусство людей современного типа в древнейшие времена**

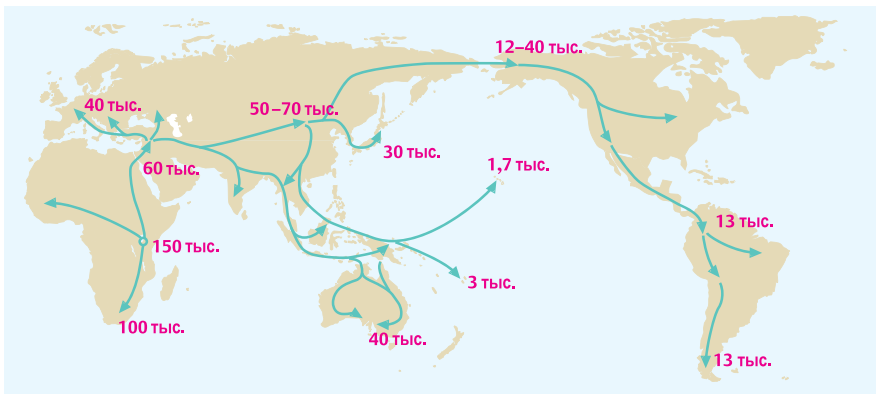
У людей современного типа в эпоху верхнего палеолита (17–33 тыс. лет назад) было развито производство инструментов и искусство. На тот период выявлено четыре этапа развития: Мадленская культура, Солютрейская культура, Граветтская культура и Ориньякская/Шательперонская культура. В качестве примера представлены костяная игла, возраст которой составляет 26 тыс. лет (1), и флейты, изготовленные из кости лебедя, возрастом 38 тыс. лет (2). (Фотографии из: Conard et al, 2009.)

### **Медицинская значимость**

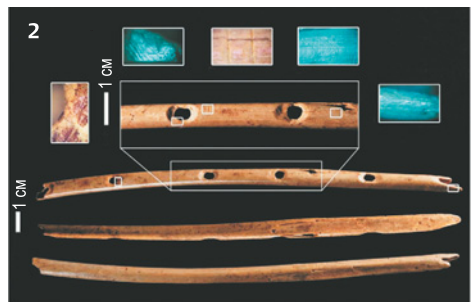
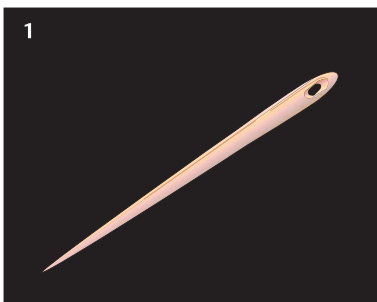
Такая область, как эволюционная медицина, направлена на решение научных и практических вопросов, связанных с эволюционными причинами многих болезней современного человека. Примерами таких болезней являются ожирение, атеросклероз, гипертония, ишемическая болезнь сердца, аутоиммунные заболевания и пр. (Gluckman и др., 2009.)



### А. Происхождение человека и родство с неандертальцами



### Б. Расселение людей современного типа за пределами Африки



### В. Инструменты и искусство древних людей современного типа

## КЛЕТКА И ЕЕ КОМПОНЕНТЫ

Клетки — это мельчайшие структурные единицы живых организмов, окруженные мембраной. В течение жизни они могут выполнять множество функций. Согласно положению, выдвинутому Рудольфом Вирховом в 1855 г., каждая клетка происходит от другой живой клетки (*omnis cellula e cellula*). Существует два основных типа клеток: 1) прокариотические клетки, у которых вся функциональная информация содержится в кольцевом геноме без ядерной оболочки: бактерии (или зубактерии) и археи (или архебактерии); 2) эукариотические клетки, геном которых находится в отдельных хромосомах внутри ядра. У них хорошо организованная внутренняя структура. Роберт Гук предложил термин «клетка» в 1665 г. для крошечных ячеек в пробке, которые напомнили ему кельи монахов. Матиас Шлейден и Теодор Шванн в 1839 г. признали, что клетки являются «элементарными частями организмов», растений и животных. Сейчас мы уже знаем, как происходит большая часть биологических процессов в клетке на молекулярном уровне.

### А. Строение прокариотической клетки

Клетки прокариот (бактерий) обычно бывают палочковидными и сферическими, их диаметр составляет несколько микрометров, у них отсутствует ядро или особая внутренняя структура. Внутри бактерии, окруженной клеточной стенкой, находится около 1000–5000 генов, плотно записанных в кольцевой молекуле ДНК. Кроме того, бактерии обычно содержат небольшие кольцевые молекулы ДНК, называемые плазмидами. Репликация плазмид происходит независимо от главной хромосомы; обычно они содержат гены, ответственные за устойчивость к антибиотикам.

### Б. Строение эукариотической клетки

Эукариотическая клетка состоит из цитоплазмы и ядра, окруженных плазматической мембраной. Ядро эукариотической клетки содержит генетическую информацию. В ядрышках, немембранных компартментах, происходит синтез рибосом. Ядерная оболочка отделяет ядро от цитоплазмы, в которой находится сложная система внутренних мембран, образующая дискретные структуры (органеллы). Это митохондрии (в них происходят необходимые для энергообразования химические реакции), эндоплазматический ретикулум (мембранная сеть, в которой идет синтез важных молекул), аппарат Гольджи (обеспечивает

транспорт), лизосомы (в них происходит переваривание некоторых белков) и пероксисомы (синтез и разложение определенных молекул). У животных клеток (1) и растительных клеток (2) есть ряд общих черт и важные структурные различия.

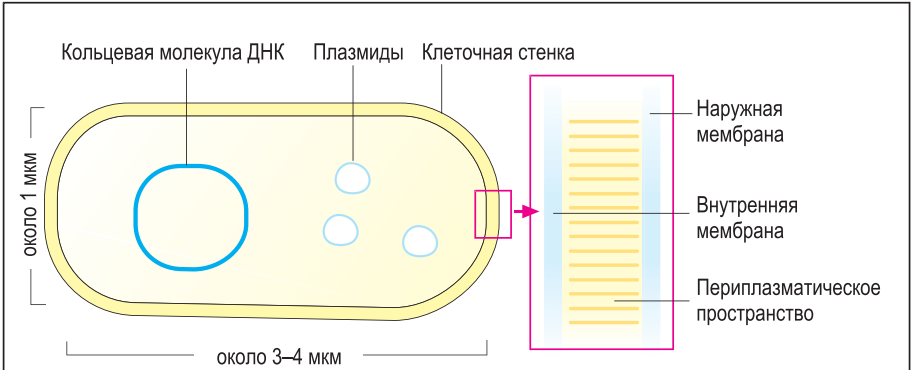
Растительная клетка содержит хлоропласты для фотосинтеза, окружена твердой стенкой из целлюлозы и других полимерных молекул, а также содержит вакуоли для воды, ионов, сахара, азотистых соединений или продуктов жизнедеятельности. Вакуоли проницаемы для воды, но не для других находящихся в них веществ.

### В. Плазматическая мембрана клетки

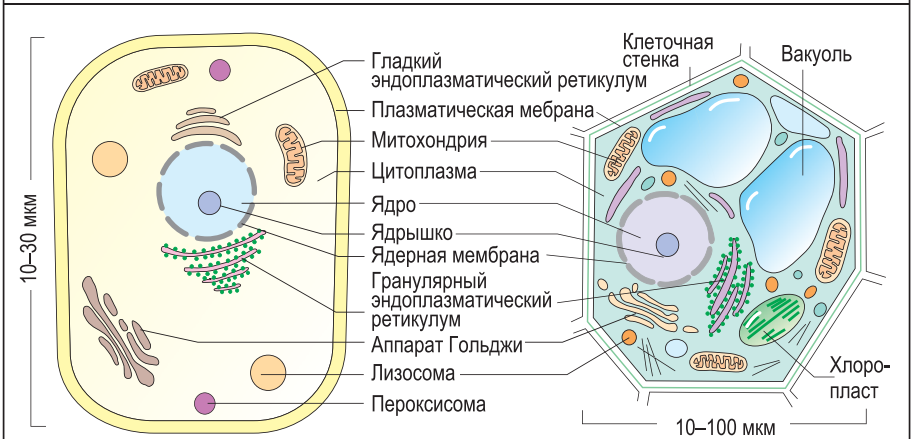
Клетки окружены плазматической мембраной, состоящей из молекул жирных кислот, гидрофобных фосфолипидов, образующих двойной слой (бислои). Множество молекул проникает сквозь плазматическую мембрану, обеспечивая определенные функции взаимодействия клеток. Можно выделить различные типы мембранных белков: 1) трансмембранные белки, обеспечивающие транспорт молекул внутрь клетки и вовне; 2) белки, соединенные друг с другом и обеспечивающие стабильность; 3) рецепторные молекулы, вовлеченные в процесс передачи сигнала; 4) обладающие функциями ферментов молекулы, катализирующие химические реакции внутри клетки в ответ на сигнал извне; 5) межклеточные щелевые контакты у специализированных клеток, образующие поры между соседними клетками. Белки межклеточных щелевых контактов состоят из коннексинов.

Они обеспечивают проникновение молекул диаметром до 1,2 нм. Клетки содержат четыре основные группы органических молекул: углеводы, жирные кислоты, аминокислоты и нуклеотиды.





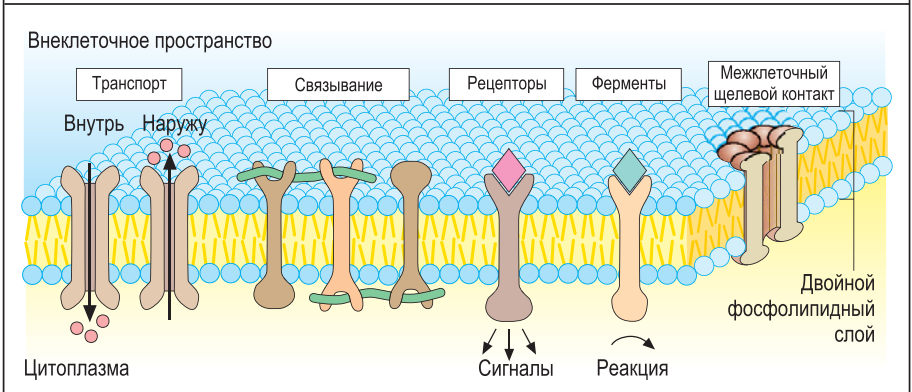
**А. Строение прокариотической клетки**



**1. Клетка животного**

**2. Растительная клетка**

**Б. Строение эукариотической клетки**



**В. Плазматическая мембрана клетки**

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ

Старение является результатом зависящих от времени процессов, которые затрагивают клеточный, генетический и метаболический гомеостаз, а также оказывают воздействие на способность стволовых клеток регенерировать. Организмы стареют в рамках специфичной для каждого вида продолжительности жизни, из чего можно сделать вывод, что в процесс старения вовлечены не только повреждения, но и генетически запрограммированные факторы. Мутации некоторых генов могут увеличивать продолжительность жизни у нематод, дрозофил и мышей. У человека с некоторыми генетическими нарушениями связаны преждевременное старение и уменьшение продолжительности жизни.

### А. Фенотипические проявления старения

Густав Клинт (1862–1918) продемонстрировал фенотипы людей разного возраста (1). На клеточном уровне продолжительность жизни культивированных фибробластов человека ограничена 40–60 делениями клетки в зависимости от возраста донора. Это явление получило название «предел Хейфлика». Сначала (фаза I) клетки растут, пока не достигнут достаточных размеров (фаза II). Затем они вступают в фазу III и больше не делятся (2). Это состояние покоя, в котором не происходит деление, называется клеточным старением. Раковые клетки в культуре, наоборот, продолжают делиться. На уровне организма старение влияет практически на все функции тела, способность к обучению и репродуктивную успешность. Оно также повышает риск распространенных заболеваний, таких как атеросклероз и рак. Семь направлений исследований старения соответствуют различным механизмам, которые предположительно вовлечены в процесс старения (3). (Рис. 1 из: Национальный музей современного искусства, Рим; рис. 2 из: Hauflick and Moorhead, 1961; рис. 3 из: Kennedy et al., 2014.)

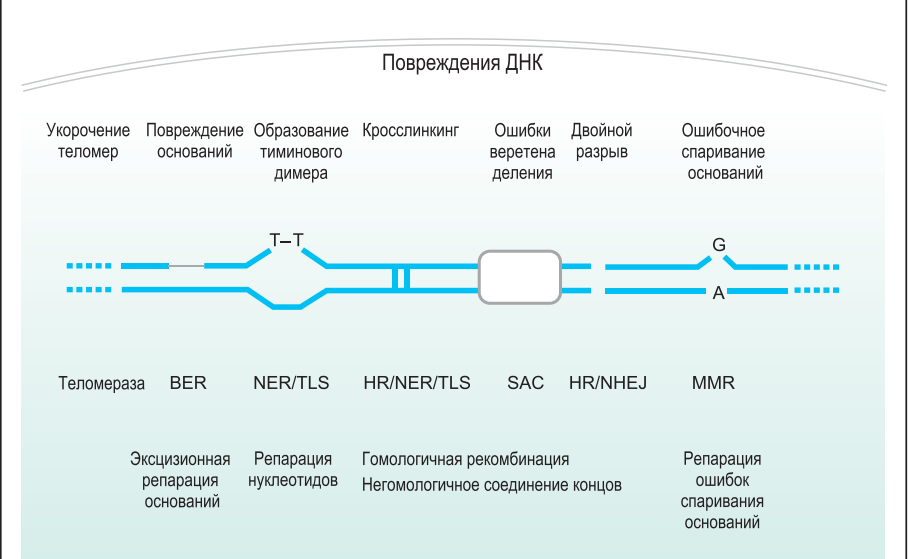
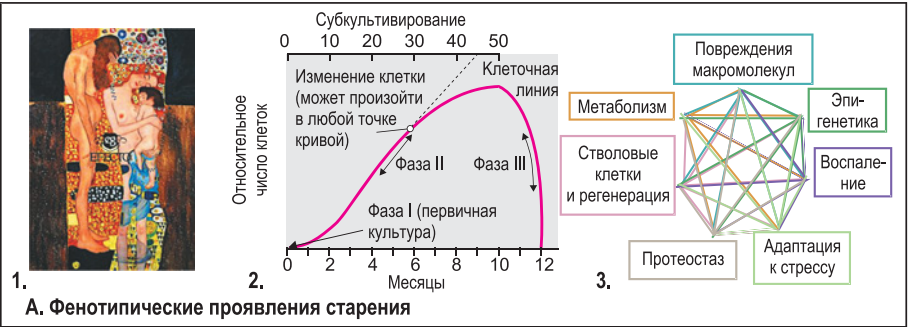
### Б. Возрастные изменения клетки

Старение связано с повреждением ДНК и укорочением теломер. Кроме того, имеет место нарушение других клеточных структур и процессов, в том числе архитектуры ядра, функций и стабильности митохондрий, эпигенетической регуляции, функционирования белков

и взаимодействия клеток. (Рис. из: Lopez-Otin et al, 2013.)

### В. Генетические нарушения, вызывающие преждевременное старение

Прогерия взрослых, или синдром Вернера (OMIM 277700), впервые описанная в 1904 г., представляет собой заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, при котором множественные проявления преждевременного старения возникают в течение второго и третьего десятилетий жизни. Синдром Вернера вызывает гомозиготные мутации гена ДНК-хеликазы WRN (OMIM 604611), кодирующего RECQL2. Другие связанные с хеликазами заболевания — это синдром Блума (OMIM 210900), причиной которого являются мутации гена RECQL3 (ген BLM 604610), и синдром Ротмунда—Томсона (OMIM 277700), причиной которого являются мутации гена RECQL4 (603780). Хеликазы разделяют цепи молекулы ДНК, что необходимо для репликации, рекомбинации, репарации и транскрипции (см. с. 68). Потеря функции хеликазы приводит к нестабильности генома. (Фотографии из: Werner Syndrome International Registry, <http://www.wernersyndrome.org/>.)



**Б. Возрастные изменения генома**



**В. Синдром Вернера (генетически запрограммированное преждевременное старение)**

[ . . . ]

*Справочное издание*

Серия: «Наглядная медицина»

**Пассарг Эберхард**

## **НАГЛЯДНАЯ ГЕНЕТИКА**

Ведущий редактор канд. биол. наук *В. В. Гейдебрехт*

Художественный редактор *В. А. Прокудин*

Технический редактор *Т. Ю. Федорова*

Корректор *Н. В. Бурдина*

Компьютерная верстка: *В. И. Савельев*

Подписано в печать 30.03.21. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 32,00. Заказ № 0000/00

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

e-mail: [info@pilotLZ.ru](mailto:info@pilotLZ.ru), <http://www.pilotLZ.ru>

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами  
в ООО «ИПК Парето-Принт», 170546, Тверская область,  
Промышленная зона Боровлево-1, комплекс № 3А, [www.pareto-print.ru](http://www.pareto-print.ru)

Перевод столь «концентрированных» основ генетики и молекулярной биологии вызвал у нас ряд затруднений, связанных в первую очередь с манерой подачи материала, где краткость его изложения должна сочетаться со строгой научностью и максимальной информативностью. И кажется, нам это удалось. Ведь получившееся сравнительно небольшое издание содержит, по сути, всю наиболее актуальную и современную информацию по генетике. При этом все упрощения корректны и позволяют легко понять суть описываемых процессов, а подробные иллюстрации (на каждом развороте) идеально дополняют текст.

Данное пособие – самый мощный концентрат информации по биохимии, молекулярной и клеточной генетике (включая медицинскую генетику) на сегодняшний день.

Д. Ребриков