

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие редактора ко второму изданию на русском языке	7
Предисловие редактора к первому изданию на русском языке	8
Предисловие к третьему изданию на английском языке	9
Предисловие ко второму изданию на английском языке	10
Предисловие к первому изданию на английском языке	11
Благодарности	12
Список сокращений	13
Часть 1. Введение	15
1. Место генетики в медицине	16
Часть 2. Основы менделевской генетики	19
2. Составление родословной	20
3. Законы Менделя	22
4. Аутосомно-доминантное наследование, принципы. Фармакогенетика	26
5. Аутосомно-доминантное наследование, клинические примеры	29
6. Аутосомно-рецессивное наследование, принципы	33
7. Близкородственные браки и основные аутосомно-рецессивные заболевания	36
8. Аутосомно-рецессивное наследование, опасные для жизни состояния	39
9. Аспекты доминантности	42
10. X-сцепленное и Y-сцепленное наследование	45
11. X-сцепленное наследование, клинические примеры	48
12. Митохондриальное наследование	51
13. Оценка риска при менделирующих состояниях	54
Часть 3. Основы клеточной биологии	57
14. Клетка	58
15. Хромосомы	61
16. Клеточный цикл	63
17. Биохимия клеточного цикла	66
18. Гаметогенез	68
Часть 4. Основы молекулярной биологии	71
19. Структура ДНК	72
20. Репликация ДНК	75
21. Структура генов	78
22. Синтез матричной РНК	81
23. Некодирующая РНК	84
24. Синтез белка	86
Часть 5. Генетическая изменчивость	89
25. Виды генетических повреждений	90
26. Мутагенез и репарация ДНК	93
27. Геномный импринтинг	96
28. Динамические мутации	99
29. Нормальный полиморфизм	102
30. Частота аллелей	106
Часть 6. Организация генома человека	109
31. Сцепление генов и генетическая ассоциация	110
32. Физическое картирование генов	113
33. Идентификация генов	115
34. Использование сцепления генов и ассоциаций в клинической практике	118
Часть 7. Цитогенетика	121
35. Анализ хромосом	122
36. Аутосомные анеуплоидии	125
37. Анеуплоидии в системе половых хромосом	127
38. Структурные аномалии хромосом	130
39. Структурные аномалии хромосом, примеры заболеваний	133
40. Синдромы генных последовательностей и одного гена	137
Часть 8. Эмбриология и врожденные аномалии	141
41. Эмбриология	142
42. Формирование тела (паттернизация)	145

43. Половая дифференцировка	148
44. Нарушения половой дифференцировки	151
45. Врождённые пороки развития (преэмбриональные, эмбриональные и неизвестной природы)	153
46. Врождённые пороки развития, возникающие в плодной стадии	156
47. Развитие сердца	159
48. Пороки сердца	162
49. Развитие лица и дисморфология	164
Часть 9. Многофакторное наследование и близнецовые исследования	167
50. Принципы многофакторных заболеваний	168
51. Многофакторные заболевания у детей	171
52. Наиболее распространённые заболевания взрослых	174
53. Близнецовые исследования	178
Часть 10. Злокачественные новообразования	181
54. Каскадная сигнальная трансдукция	182
55. Восемь признаков злокачественных новообразований	185
56. Семейные случаи злокачественных новообразований	188
57. Геномные подходы к лечению злокачественных новообразований	191
Часть 11. Биохимическая генетика	195
58. Нарушения обмена аминокислот	196
59. Нарушения обмена углеводов	200
60. Нарушение транспорта тяжёлых металлов, жирового обмена и катаболизма аминокислот	204
61. Нарушения обмена порфирина и пурина и цикла мочевины/орнитин	209
62. Лизосомные и пероксисомные болезни, нарушения депонирования гликогена	214
63. Биохимическая диагностика	220
Часть 12. Иммуногенетика	223
64. Иммуногенетика, клеточные и молекулярные аспекты	224
65. Генетические нарушения иммунной системы	227
66. Аутоиммунные заболевания, HLA-система и трансплантация	231
Часть 13. Молекулярная диагностика	235
67. Методы, основанные на гибридизации ДНК	236
68. Секвенирование ДНК	239
69. Полимеразная цепная реакция	242
70. Генотипирование	245
Часть 14. Генетическое консультирование, лечение генетических заболеваний, этические и социальные аспекты	249
71. Генетическое консультирование в репродуктивной медицине	250
72. Пренатальная диагностика	253
73. Предупреждение и профилактика заболеваний	256
74. Лечение генетических заболеваний	260
75. Этические и социальные аспекты клинической генетики	263
Ситуационные задачи для самоконтроля: вопросы	267
Ситуационные задачи для самоконтроля: ответы	273
Словарь терминов	283
Приложение 1: Кариотип человека	289
Приложение 2: Информационные источники и ресурсы	290
Предметный указатель	292

Предисловие редактора ко второму изданию на русском языке

Развитие медицинской генетики, появление новых знаний об этиологии и патогенезе наследственных заболеваний, совершенствование диагностических генетических методов требуют регулярного пересмотра и обновления учебной литературы в этой области.

Авторы данной книги существенно изменили структуру издания, что улучшило изложение материала, сделало более удобной работу с книгой при обучении. Увеличилось количество иллюстраций, появились иллюстрации к ситуационным задачам. Добавлены приложения, в частности список информационных ресурсов и баз данных, а также словарь терминов. В целом в последнее издание включено много нового материала, в нём отражены новейшие достижения медицинской генетики.

Канд. мед. наук,
учёный секретарь ФГБНУ
«Медико-генетический научный центр»
Е.С. Воронина

Предисловие редактора к первому изданию на русском языке

Медицинская генетика — важнейшая фундаментальная и клиническая дисциплина, что обуславливает выход в свет книги «Наглядная медицинская генетика», в которой представлены последние данные. Настоящее учебное пособие соответствует современным требованиям и включает базовые представления о молекулярной биологии, а также информацию о наиболее частых генетических заболеваниях.

Книга предназначена студентам, интернам и ординаторам, поэтому одна из её особенностей — пристальное внимание к ключевым вопросам генетики с упором на клинические аспекты. Удобный формат, чёткий, ясный, сжатый текст и тщательно продуманный иллюстративный материал облегчат восприятие сложных вопросов и помогут быстро найти необходимую информацию. Комплексный подход к изложению материала позволит студентам и врачам обобщить ранее полученные сведения и усвоить новый материал. В то же время обзорный характер информации будет стимулировать интерес читателей и побудит их обратиться к более детальным и подробным руководствам.

Акад. РАМН, проф., д-р мед. наук,
зав. кафедрой медицинской генетики
ММУ им. И.М. Сеченова
Н.П. Бочков

Предисловие к третьему изданию на английском языке

Первые два издания книги имели успех, были переведены на китайский, японский, греческий, сербохорватский, корейский, итальянский и русский языки. Руководствуясь этой международной читательской аудиторией, мы уделили больше внимания клиническим аспектам, касающимся основных этнических групп, указывая информацию об относительной частоте встречаемости аллелей заболеваний в различных популяциях. Второму изданию была присуждена первая премия в категории «Медицина» на конкурсе медицинских книг Британской медицинской ассоциации в 2008 г. Цель третьего издания — улучшить предыдущие достижения.

В первых двух изданиях информация по всем разделам была представлена в порядке увеличения сложности, так чтобы словарный запас, знания и понимание читателей нарастали по мере чтения книги. Такой подход был популярен среди студентов, но их преподаватели указывали на сложность поиска конкретных тем. В связи с этим структура третьего издания была полностью пересмотрена, и теперь книга разбита на 14 тематических разделов.

Мы объединили 3 вводные главы, а остальные главы были переработаны и обновлены. Кроме того, мы добавили 17 новых глав и 5 новых клинических случаев с иллюстрациями к последним. К новинкам также относятся подробные иллюстрации патологии развития сердца, радикально пересмотренное описание генетики злокачественных новообразований, значительно расширенный обзор современных геномных диагностических методов.

*Дориан Притчард,
Брюс Корф*

Предисловие ко второму изданию на английском языке

Ознакомившись с первым изданием, большинство экспертов были приятно удивлены доступностью изложения материала, наглядностью рисунков и объёмом изложенной информации, однако некоторые из них заметили, что клинические аспекты освещены недостаточно полно. Это свидетельствует о том, что в последнее время произошло развитие медицинской генетики, особенно после того, как был расшифрован человеческий геном и усилилась взаимосвязь генетики с другими медицинскими науками.

Руководствуясь пожеланиями экспертов, мы увеличили количество глав с 9 в первом издании до 18 во втором, подробнее описав клинические симптомы наиболее распространённых генетических заболеваний и добавив краткую информацию о нарушениях, которые встречаются несколько реже. Кроме того, мы добавили 2 новые главы, посвящённые генетике биохимических процессов: одну о формировании тела в эмбриональной стадии развития и другую — об этических и социальных аспектах клинической генетики.

Для самоконтроля, а также для того, чтобы читатель ощутил себя специалистом по клинической генетике, мы включили во второе издание раздел, описывающий 10 различных случаев генетических заболеваний. Кроме того, в одной из глав содержится уникальная информация об основанных на изучении заболеваемости близнецов методах, позволяющих определить пенетрантность многофакторных заболеваний и количество патологических генов. Чтобы акцентировать внимание на действиях, которые необходимо предпринимать в неотложных ситуациях, в тексте второго издания использованы цветные вставки.

Первое издание получило широкое распространение не только в англоязычных странах — оно переведено на китайский и японский языки, а в настоящее время корейский и греческий варианты находятся в стадии разработки.

Поскольку мы имеем обширную читательскую аудиторию по всему миру, особое внимание в книге уделяется клиническим симптомам, наиболее характерным для тех или иных этнических групп, и, кроме того, приводится информация об относительной частоте аллелей заболевания в различных популяциях.

Помимо прочего, мы надеемся, что яркие, красочные рисунки в каждой главе не только сделают книгу привлекательной, но и станут наглядным пособием, облегчающим понимание деталей и способствующим усвоению информации.

Однако наиболее важные изменения заключаются в том, что текст переработан и дополнен примерно на 50% новым, в основном клиническим, материалом.

*Дориан Притчард,
Брюс Корф*

Предисловие к первому изданию на английском языке

Первоначально данную книгу рассматривали в качестве наглядного пособия для студентов медицинских вузов, содержащего краткую информацию об основах генетики и её применении в современной клинической практике. Однако книга в равной степени будет интересна как студентам, изучающим биологические науки, так и среднему медицинскому персоналу, а также просто работникам здравоохранения, желающим расширить и углубить свои знания. Кроме того, она может оказаться незаменимой при подготовке к экзаменам.

Медицинская генетика необычна прежде всего тем, что её основы, как правило, осваиваются на первом году изучения биологии в медицинских вузах, в то время как изучение механизмов наследования можно отнести к аспектам репродуктивной биологии. При этом применение основ генетики в клинической практике изучают на старших курсах и в аспирантуре. Все три части данной книги можно рассматривать и по отдельности, и вместе. Тем не менее, чтобы постепенно овладеть основными понятиями и специальной терминологией, мы рекомендуем изучать главы в том порядке, в каком они представлены в содержании.

Следует заметить, что ни один из существующих в настоящий момент учебников по данному предмету не является лаконичным и всеобъемлющим одновременно. Мы уверены, что глубина и тщательность изложения каждой темы соответственно отражают важность данных вопросов в современном мышлении.

*Дориан Притчард,
Брюс Корф*

Благодарности

В первую очередь мы бы хотели поблагодарить всех студентов за воодушевление, с каким они слушали лекции, которые легли в основу этой книги. Мы также высоко ценим заинтересованность и поддержку многих наших коллег, но особенно хотелось бы выделить доктора Пола Бреннана с факультета генетики человека Ньюкаслского университета, который внёс конструктивные дополнения в первое издание. Мы выражаем признательность профессору Ангусу Кларку с факультета медицинской генетики Кардиффского университета за важные комментарии к главе 61 второго издания и доценту, генетику, доктору Даниэлю Шэреу из Алабамского университета в Бирмингеме за ценные советы относительно tandemной масс-спектрометрии. Дориан Притчард хотел бы отдать должное памяти Яна Кросса за товарищескую и профессиональную поддержку на протяжении многих лет и за комментарии к главам, посвящённым цитогенетике.

Мы выражаем благодарность всем сотрудникам издательства Wiley-Blackwell за советы и поддержку в процессе подготовки данной книги, а также Джэйн Фэллоус и Грэму Чемберсу за прекрасно выполненные иллюстрации.

*Дориан Притчард,
Брюс Корф*

Рис. 1.1. Генетические заболевания как причина смерти детей в Великобритании и их процент от общего числа обращений в больницу в Северной Америке



Рис. 1.2. Количество основных категорий генетических заболеваний в зависимости от стадии развития организма человека



РАМКИ ГЕНЕТИКИ

Современная медицина находится на стадии преобразования, обусловленного слиянием двух основных направлений технологического прогресса. Речь идёт о значительных достижениях в области информационных технологий, с одной стороны, и в быстро развивающейся генетике — с другой. Возможным итогом этого слияния может стать появление в недалёком будущем нового вида медицины — **персонализированной медицины**, целью которой будет персональный подход к каждому пациенту. Некоторые заболевания, например артериальная гипертензия, имеют различный патогенез, а следовательно, необходимы и разные подходы к лечению. Благодаря точному определению причины заболевания врачи назначают больному индивидуальную терапию наиболее подходящими препаратами, что помогает избежать возникновения нежелательных или побочных эффектов.

При изучении свыше миллиона случаев рождения детей было отмечено, что хотя бы у одного человека из 20 младше 25 лет есть серьёзные заболевания, основную роль в патогенезе которых играет генетический фактор. Исследования, направленные на изучение причин смерти более 1200 британских детей, показали, что в 40% случаев имело место то или иное генетическое нарушение, в то время как в Северной Америке 50% обращений в детские больницы происходит по причине генетических заболеваний. Из-за своего влияния на иммунный ответ и другие защитные механизмы организма генетические факторы играют немаловажную роль даже при инфекционных заболеваниях.

В настоящее время генетика — наиболее обсуждаемая тема в среде, связанной со здравоохранением, при этом её аспекты особенно важны в таких областях, как репродуктивная медицина, педиатрия, эпидемиология, терапия, внутренние болезни и сестринское дело. Поскольку генетические расстройства могут быть диа-

гностированы задолго до появления первых симптомов, генетика даёт беспрецедентные возможности для предотвращения и профилактики заболеваний. Этот раздел науки называется **предиктивной** (предсказательной), или **пресимптоматической, генетикой**. В настоящее время все члены семьи могут пройти обследование на предмет существования в их **генотипе** определённых аллелей, которые впоследствии могут вызвать проблемы со здоровьем у них самих или у их детей.

Многообещающей целью **«генной терапии»** является исправление ошибок, приводящих к наследственным аномалиям, путем введения в клетки «нормального» варианта гена. Данное направление медицины до недавнего времени развивалось не так быстро, как ожидали, однако сейчас в некоторых областях отмечен значительный прогресс. Различия в геноме каждого человека могут приводить к гиперчувствительности или, наоборот, недостаточной эффективности стандартной дозы препарата. **Фармакогенетика** изучает характерную реакцию организма на введение тех или иных биохимических веществ. В этом случае генетические исследования помогают врачу выбрать правильную дозировку препаратов.

ГЕНЫ В РАЗВИТИИ

Гены не только являются причиной заболевания, но и определяют нормальность, и каждый элемент нашего тела получает от них свой вклад. Каждая клетка человека содержит полный набор, т.е. пару каждого из 20 000–25 000 генов, которые контролируются и экспрессируются на молекулярном уровне на каждой стадии её развития. Во время эмбрионального развития клетки приобретают различные свойства путём экспрессии различных комбинаций генов под действием определённых факторов в зависимости от локализации в организме. Некоторые из этих генов определяют структурные компоненты, но большинство кодируют

аминокислотные последовательности ферментов, катализирующих биохимические процессы.

Гены — материальные носители закодированной наследственной информации в составе чрезвычайно длинных молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), распределённых по 23 парам хромосом. Механизм интерпретации наследственной информации настолько важен для понимания, что концепция «ДНК → дезоксирибонуклеиновая кислота (РНК) → белок», или, правильнее, «ДНК → гетерогенная ядерная РНК → матричная РНК (мРНК) → полипептид → белок», стала «центральной догмой» молекулярной биологии.

Во время образования гамет 23-й пары хромосомы делятся на 23 одинарных набора в яйцеклетке или в сперматозоиде, восстановление диплоидного набора хромосом происходит в **зиготе** после оплодотворения. **Зигота** разрастается и принимает форму полого шара, а затем **прикрепляется** к поверхности матки. Развитие зародыша продолжается вплоть до рождения (около 38 нед), однако все органы формируются уже к 6–8-й неделе. На последующих стадиях эмбриогенеза происходят **рост** и **дифференцировка** клеток. В **пубертатный** период (полового созревания) развиваются репродуктивные органы, наступает физическая зрелость. Беременность длится 38 нед (около 9 мес) и делится на три **триместра**. Ко II триместру относятся 4-й, 5-й и 6-й месяцы беременности.

ГЕНОТИП И ФЕНОТИП

Генотип — термин, который генетики используют для обозначения всей генетической информации, передаваемой человеку по наследству. **Фенотип** — совокупность всех анатомических, физиологических и психологических признаков, распознаваемых у человека. Различия в фенотипе человека обусловлены различиями наследуемых генотипов, а также факторами, которые мы можем приблизительно обозначить как факторы окружающей среды. Всё сказанное выше можно суммировать в виде следующей формулы:

$$\text{фенотип} = \text{генотип} \times \text{окружающая среда} \times \text{время}.$$

Важно помнить, что практически любой аспект фенотипа зависит и от генетической составляющей, и от воздействия окружающей среды. Следовательно, диагноз высокой предрасположенности к генетическому заболеванию не означает, что болезнь обязательно возникнет. В некоторых случаях можно сохранить здоровье, устранив генотип-специфические факторы риска.

ГЕНЕТИКА В МЕДИЦИНЕ

В основу генетики легли законы наследственности, открытые в середине XIX в. августинским монахом по имени Грегор Мендель. Именно благодаря этим законам были установлены характерные типы наследования различных **аллелей** (вариантов гена), в зависимости от того, является ли данный аллель рецессивным или доминантным относительно обычного аллеля «дикого типа». Каждый ген может быть представлен в популяции множеством различных аллелей, только некоторые из которых могут вызвать заболевание. Знание типа наследования такого аллеля является наиболее важным

для предсказания риска рождения больного ребёнка. Поэтому консультация семей для расчета риска начинается с построения генеалогического древа, или **родословной**.

Существует множество причин, почему те или иные гены экспрессируются по-разному в зависимости от пола, однако с генетической точки зрения наиболее важен тот факт, что у мужчин присутствует лишь одна хромосома X. В основе патогенеза большинства наследственных заболеваний, сцепленных с полом, лежит экспрессия у мужчин рецессивных аллелей, находящихся на хромосоме X.

Различают три основные группы генетических заболеваний: **хромосомные**, **моногенные** и **многофакторные**. Большинство моногенных заболеваний проявляются уже после рождения. Ежегодно они становятся причиной 6–9% случаев ранней смертности и заболеваемости. В начале XX в. сэр Арчибальд Гаррод для определения наследственных нарушений физиологических процессов ввёл термин «**врождённые аномалии метаболизма**». Несмотря на то что они возникают достаточно редко, известно около 350 различных врождённых аномалий метаболизма, которые составляют порядка 10% общего числа моногенных заболеваний.

Поскольку каждая хромосома в среднем содержит около 1000 генов, увеличение числа или, наоборот, недостаточное количество хромосом приводит к фенотипическим нарушениям, большинство которых несовместимы с жизнью. Хромосомные нарушения часто приводят к тяжёлым физиологическим расстройствам и в большинстве случаев — к гибели плода. В 50% случаев смерть плода в I триместре беременности наступает по причине патологий в хромосомах, равно как и в 2,5% случаев смерти уже родившихся детей.

Многофакторные состояния возникают в результате сочетания действия нескольких генов и факторов окружающей среды. Такие комбинации имеют огромное значение, так как они обуславливают развитие большинства частых заболеваний людей зрелого возраста. Многофакторные нарушения присутствуют примерно у 30% детей, а в период взрослой жизни они играют важную роль в развитии заболеваний, от которых большинство из нас умирает.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИКИ В ПРАКТИКЕ

Если гены расположены рядом на одной хромосоме, то они «**генетически сцеплены**». Если один из них обуславливает развитие какого-либо наследственного заболевания, но его определение, в отличие от соседнего с ним гена, затруднено, то аллели последнего могут быть использованы в качестве маркёров аллелей патологического гена. Это позволяет проводить пренатальную и доимплантационную диагностику, поставить диагноз до манифестации болезни.

Генетически обусловленные заболевания различаются в разных этнических группах, однако термином «**полиморфизм**» принято обозначать генетические вариации, обычно возникающие внутри популяции и не влияющие на здоровье (например, полиморфизм групп крови). Полиморфизм играет ключевую роль во время переливания крови и при трансплантации органов.

Мутации ДНК включают различные изменения, которые могут быть вызваны, например, рентгеновскими лучами. Механизмы репарации обычно исправляют большинство ошибок, однако в некоторых случаях возникают новые аллели в половых клетках, которые затем передаются потомкам. Повреждение ДНК соматических клеток приводит к их неконтролируемому делению и образованию злокачественных опухолей. В некоторых семьях существует наследственная предрасположенность к злокачественным новообразованиям, в связи с чем они требуют более тщательного обследования.

Здоровая иммунная система способна ежедневно уничтожать тысячи потенциальных опухолевых клеток, а также защищать организм от вторжения инфекционных агентов. Созревание иммунной системы связано с уникальными перестройками генетического материала, изучением которых занимается **иммуногенетика**.

Цитогенетика изучает хромосомы. Она даёт обобщённое представление о геноме человека и включает исследование клеток под микроскопом. В противоположность ей, **молекулярно-генетические** тесты являются специфичными для одного или нескольких аллелей. Молекулярные методики стали очень интенсивно развиваться в начале тысячелетия благодаря детальному картированию генома человека.

Исходя из сказанного выше, можно утверждать, что современная роль генетики в области здоровья человека сложная, комплексная. Поскольку генетика фокусируется на репродукции, она может сталкиваться с глубокими этическими, религиозными и социальными убеждениями, которые часто зависят от соответствующей культуры. Поэтому во все времена врачи, занимающиеся генетикой, должны четко осознавать реальную возможность вызвать личную обиду и действовать так, чтобы не допустить этого.