

УДК 616:575(075.8)
Г34

Серия «Руководство для врачей»
под общей редакцией С. И. Рябова

Авторы:

Горбунова Виктория Николаевна — доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской генетики СПбГПМУ;
Корженевская Марина Анатольевна — кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой медицинской биологии и генетики ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;
Анисимова Людмила Евгеньевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;
Карпова Екатерина Владимировна — старший преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;
Розенфельд Светлана Владимировна — кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;
Степанов Николай Николаевич — кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник ФТИ им. А. Ф. Иоффе РАН;
Того Екатерина Феликсовна — кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

Рецензенты:

Инге-Вегтомов Сергей Георгиевич — доктор биологических наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой генетики и селекции Санкт-Петербургского государственного университета, иностранный член Литовской АН, заслуженный деятель науки РФ, директор Санкт-Петербургского филиала Института общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН;
Мамон Людмила Андреевна — доктор биологических наук, доцент кафедры генетики и селекции Санкт-Петербургского государственного университета;
Баранов Владислав Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта Северо-Западного отделения РАН, главный специалист города по медицинской генетике

Генетика в клинической практике : руководство для врачей /

Г34 В. Н. Горбунова, М. А. Корженевская, Л. Е. Анисимова, Е. В. Карпова [и др.];
под ред. В. Н. Горбуновой, М. А. Корженевской. - Санкт-Петербург:
СпецЛит, 2015. — 329 с.
ISBN 978-5-299-00672-8

В руководстве описаны основные положения современной медицинской генетики и возможности их использования в клинической практике. В первой части дано описание материальных основ наследственности. Показано, как менялись представления о генах, их организации и работе, способах упаковки генетического материала в клетках, его наследственной передачи в ряду поколений. Отдельные главы посвящены типам наследования признаков, характеристике мутаций генетическим основам развития, описанию генетической структуры и динамики популяций, эпигенетическим модификациям, результатам международного проекта «Геном человека» и их значению для развития молекулярной медицины. Вторая часть книги целиком посвящена проблемам и методам медицинской генетики. Дано подробное описание врожденных пороков развития хромосомных и моногенных болезней, классифицированных по типам наследования. Обсуждается роль генетических составляющих в этиологии многофакторных болезней, возможность идентификации и клинической интерпретации генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию. Изложены основы фармакогенетики и генетическая теория канцерогенеза. Отдельная глава посвящена вопросам диагностики и профилактики, а также лечения наследственных и врожденных заболеваний. Книга снабжена словарем генетических терминов.

Руководство предназначено для студентов, интернов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов, а также практических врачей, интересующихся вопросами клинической генетики.

УДК 616:575(075.8)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения.....	7
Предисловие.....	9

ЧАСТЬ 1 МАТЕРИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Глава 1. Законы Менделя.....	12
Глава 2. Цитологические основы наследственности.....	16
2.1. Клеточный цикл.....	17
2.2. Хромосомы.....	18
2.3. Митоз.....	22
2.4. Мейоз.....	23
2.5. Хромосомная теория наследственности.....	27
2.6. Цитогенетические карты.....	28
Глава 3. Молекулярные основы наследственности.....	33
3.1. Структура ДНК.....	34
3.2. Организация хроматина.....	37
3.3. Репликация ДНК.....	39
3.4. Наследственная информация и пути её передачи (транскрипция, трансляция, генетический код).....	40
3.5. Репарация ДНК.....	46
3.6. Структура и экспрессия генов эукариот.....	47
3.7. Экспрессия генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов.....	54
3.8. Обратная генетика, «ген в пробирке».....	55
Глава 4. Мутации.....	58
4.1. Спонтанный и индуцированный мутагенез.....	59
4.2. Хромосомные мутации.....	61
4.3. Генные мутации.....	66
4.4. Номенклатура мутаций.....	72
Глава 5. Типы наследования признаков.....	73
5.1. Каталог генов и наследственных болезней человека В. А. Мак-Кьюсика.....	73
5.2. Аутомно-доминантное наследование.....	74
5.3. Аутомно-рецессивное наследование.....	76
5.4. Сцепленное с полом наследование.....	78
5.5. Отклонения от менделевских закономерностей наследования.....	83
5.6. Полигенное наследование.....	84
5.7. Генотип и фенотип. Взаимодействие генов.....	85
5.8. Наследование групп крови ABO (ABH) и Rh.....	91
Глава 6. Генетика популяций.....	96
6.1. Закон Харди—Вайнберга.....	97
6.2. Генетический изолят, дрейф генов.....	100
6.3. Полиморфизм популяций, генетический груз.....	103
6.4. Неравновесие по сцеплению.....	104
Глава 7. Генетические основы развития.....	105
7.1. Тотипотентность.....	106
7.2. Материнский эффект ооциты.....	107
7.3. Межклеточные взаимодействия и позиционные эффекты.....	108

7.4. Ранние эмбриональные гены транскрипционных факторов.....	109
7.5. Генетика пола и наследственные нарушения половой дифференцировки.....	111
7.6. Клонирование.....	118
7.7. Трансгенез.....	120
Глава 8. Структура генома эукариот.....	123
8.1. Основные компоненты генома.....	123
8.2. Повторяющиеся элементы.....	124
8.3. Мобильные элементы генома.....	127
8.4. Облигатные и факультативные элементы генома.....	130
8.5. Структурный полиморфизм генома.....	131
8.6. Компактность размещения информации в кодирующих областях генома.....	132
8.7. Структура митохондриального генома.....	134
8.8. Общая характеристика генома человека.....	134
Глава 9. Эпигенетика.....	135
9.1. Метилирование ДНК.....	136
9.2. Модификация гистонов и ремоделирование хроматина.....	138
9.3. РНК-регуляция экспрессии генов.....	141
9.4. Эпигеном человека.....	144
Глава 10. Геномика, проект «Геном человека».....	146
10.1. Структурная и функциональная геномика.....	146
10.2. Проект «Геном человека» и его значение для медицины.....	149

ЧАСТЬ 2

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Глава 11. Методы медицинской генетики.....	154
11.1. Клинико-генеалогический метод.....	154
11.2. Близнецовый метод.....	156
11.3. Дерматоглифика в клинической практике.....	158
11.4. Популяционный метод.....	159
11.5. Цитогенетический метод.....	160
11.6. Биохимический и иммунологический методы.....	163
11.7. Молекулярно-генетический метод.....	165
11.7.1. Выделение ДНК.....	165
11.7.2. Полимеразная цепная реакция.....	166
11.7.3. Методы идентификации мутаций.....	168
Глава 12. Общая характеристика врожденных и наследственных заболеваний.....	173
12.1. Эпидемиология.....	174
12.2. Хромосомные болезни.....	175
12.3. Моногенные болезни.....	176
12.4. Многофакторные, или комплексные, заболевания с наследственной предрасположенностью.....	184
Глава 13. Врожденные пороки развития.....	185
13.1. Эпидемиология врожденных пороков развития.....	186
13.2. Классификация врожденных пороков развития.....	189
13.3. Тератогенные пороки развития.....	193
13.4. Патогенез некоторых врожденных пороков развития.....	199
13.5. Большие и малые аномалии развития.....	203
Глава 14. Хромосомные болезни.....	204
14.1. Трисомии.....	204
14.2. Числовые аномалии половых хромосом.....	208
14.3. Структурные аномалии хромосом.....	211
14.4. Однородительские дисомии и геномный импринтинг.....	213

Глава 15. Аутосомно-доминантные заболевания.....	218
15.1. Наследственные дисплазии соединительной ткани.....	219
15.1.1. Наследственные коллагенопатии.....	219
15.1.2. Синдром Марфана и другие наследственные синдромы с марфано-подобным фенотипом *.....	226
15.2. Аутосомно-доминантные болезни нервной системы.....	229
15.2.1. Моторно-сенсорные полинейропатии.....	229
15.2.2. Боковой амиотрофический склероз.....	230
15.2.3. Наследственные факоматозы.....	231
Глава 16. Аутосомно-рецессивные заболевания.....	234
16.1. Муковисцидоз.....	235
16.2. Проксимальная спинальная амиотрофия.....	237
16.3. Наследственные болезни обмена.....	240
16.3.1. Фенилкетонурия.....	241
16.3.2. Галактоземия.....	243
16.3.3. Сфинголипидозы.....	245
16.3.4. Мукополисахаридозы.....	249
16.3.5. Адреногенитальный синдром.....	251
16.3.6. Гепатолентикулярная дегенерация.....	253
Глава 17. Заболевания, обусловленные мутациями генов, локализованных в половых хромосомах.....	256
17.1. X-сцепленные доминантные заболевания.....	257
17.1.1. Витамин-В-резистентный рахит.....	257
17.1.2. Синдром Ретта.....	258
17.2. X-сцепленные рецессивные заболевания.....	258
17.2.1. Гемофилия А и В.....	258
17.2.2. Миодистрофия Дюшена — Беккера.....	259
17.3. Отцовский, или голландрический, тип наследования.....	262
Глава 18. Заболевание с нетрадиционным наследованием.....	263
18.1. Митохондриальные болезни.....	263
18.2. Болезни экспансии.....	265
18.2.1. Синдром Мартина — Белл.....	267
18.2.2. Миотоническая дистрофия.....	268
18.2.3. Хорея Гентингтона.....	269
18.3. Эпигенетические болезни, вызванные нарушением регуляции экспрессии генов.....	272
Глава 19. Генетический контроль предрасположенности к многофакторной патологии.....	273
19.1. Генетические факторы риска. Анализ генетических ассоциаций.....	273
19.2. Генетический контроль предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии.....	276
19.3. Роль HLA-генов и генов ферментов детоксикации в формировании наследственной предрасположенности к многофакторной патологии.....	278
19.4. Проблемы генетической паспортизации.....	282
19.5. Полногеномное сканирование ассоциаций.....	285
Глава 20. Фармакогенетика.....	289
20.1. Наследственные медикаментозные идиосинкразии.....	289
20.2. Полиморфизм генов лекарственного метаболизма.....	290
Глава 21. Генетические основы канцерогенеза.....	293
21.1. Генетическая теория канцерогенеза.....	293
21.2. Наследственные опухолевые синдромы.....	303
Глава 22. Диагностика и профилактика наследственных и врожденных заболеваний.....	305
22.1. Показания для направления на консультацию к врачу-генетику.....	305
22.2. Медико-генетическое консультирование.....	307

22.3. Организация медико-генетической службы.....	308
22.4. Скринирующие программы.....	310
22.4.1. Биохимический скрининг маркерных белков при беременности.....	310
22.4.2. Неонатальный биохимический скрининг.....	312
22.5. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных заболеваний.....	315
22.5.1. Пренатальная диагностика хромосомных болезней.....	317
22.5.2. Пренатальная диагностика моногенных болезней.....	318
Литература.....	322
Словарь генетических терминов.....	324