

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Под редакцией
чл.-корр. АМН Украины, проф. Е.Я. Гречаниной,
проф. Р. В. Богатыревой,
проф. А.П. Волосовца

Рекомендовано
МЗ Украины как учебник
для студентов высших медицинских
(фармацевтических) учебных заведений
III – IV уровней аккредитации

Киев
ВСИ “Медицина”
2010

УДК 575.167
ББК 52.5я73
М 90

Авторы: *Е.Я. Гречанина, Г. Хоффманн, Р.В. Богатырева, А.П. Волосовец, Р.А. Моисеенко, И.Ю. Гордиенко, Е.П. Здыбская, Л.В. Молодан, Ю.Б. Гречанина, С.И. Жаданов, В.А. Гусар, И.В. Новикова, И.А. Жадан, А.В. Христинич, Л.С. Озерова, Т.М. Ткачева, Т.А. Майборода, Е.В. Бугаева, Н.П. Федосеева, И.Г. Гольдфарб, В.В. Самоваров, Н.А. Показий, О.В. Васильева*

В учебнике изложены современные представления о наследственных болезнях человека. Описаны биохимические, молекулярные, цитогенетические и ультразвуковые методы диагностики, профилактики и лечения врожденной и наследственной генетической патологии. Широко представлена ее клиническая картина. Детально описаны метаболические болезни, в том числе и митохондриальные.

Особое внимание уделено пренатальной диагностике врожденной и наследственной патологии.

Авторами описаны собственные наблюдения больных с разной генетической патологией.

Учебник хорошо иллюстрирован.

Для студентов высших медицинских (фармацевтических) учебных заведений III–IV уровней аккредитации.

Рецензенты: *О.З. Гнатейко*, проф., директор Львовского НИИ наследственной патологии АМН Украины; *И.Ю. Гордиенко*, проф., зав. отделом медицины плода НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

ISBN 978-617-505-097-2

© Е.Я. Гречанина, Г. Хоффманн, Р.В. Богатырева, А.П. Волосовец, Р.А. Моисеенко, И.Ю. Гордиенко, Е.П. Здыбская, Л.В. Молодан, Ю.Б. Гречанина, С.И. Жаданов, В.А. Гусар, И.В. Новикова, И.А. Жадан, А.В. Христинич, Л.С. Озерова, Т.М. Ткачева, Т.А. Майборода, Е.В. Бугаева, Н.П. Федосеева, И.Г. Гольдфарб, В.В. Самоваров, Н.А. Показий, О.В. Васильева, 2010
© ВСИ «Медицина», 2010

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	5
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ...	7
Структура и функции ДНК	7
Современные методы ДНК-диагностики наследственной патологии.....	21
ИССЛЕДОВАНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА	32
МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ	40
Этиопатогенез митохондриальных болезней.....	40
Классификация патогенных мутаций митохондриальной ДНК	46
Клинические особенности митохондриальных болезней	48
Терапия митохондриопатий.....	71
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.....	73
Общие клинические проявления и биохимические показатели	75
Роль семейного анамнеза в диагностике метаболических болезней.....	84
Внутриутробное развитие и осложнения во время беременности как признак метаболических болезней.....	85
Возраст манифестации и факторы метаболических болезней.....	86
Особенности семиотики метаболических болезней	88
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБАНДА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ.....	90
Оценка фенотипа пациента с метаболической болезнью	92
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И ПАРАКЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ.....	119
Диагностическое значение запаха и цвета мочи.....	127
Отдельные биохимические маркеры метаболических болезней.....	140
Основные биохимические маркеры метаболических болезней.....	142
Общие принципы лечения метаболических болезней	148
Нарушения промежуточного обмена веществ.....	171
МАССОВЫЕ СКРИНИНГОВЫЕ ПРОГРАММЫ. СКРИНИНГ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ.....	179
Клиническая картина фенилкетонурии.....	184
Клинико-генетические особенности отдельных форм фенилкетонурии	187
Первичная диагностика ФКУ.....	191
Подтверждающая диагностика ФКУ	198
Лечение детей, больных фенилкетонурией	201
МАССОВЫЙ СКРИНИНГ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА	211
УТОЧНЯЮЩАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ	229
Простые анализы мочи на выявление метаболических нарушений	230
Специфические исследования спинномозговой жидкости и мочи при нейрометаболических нарушениях.....	252
ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ	255
Строение клетки	256
Деление клетки. Митоз. Мейоз. Гаметогенез	261
ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ	267
Структура митотических хромосом.....	267

Содержание

Строение хромосом	268
Половые хромосомы.....	270
Идиограмма. Кариотип и номенклатура хромосом.....	272
Изготовление препаратов, окрашивание метафазных хромосом, составление идиограмм и анализ кариотипа	276
ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	285
Причины хромосомных синдромов	287
Патогенез хромосомных болезней	297
Диагностика хромосомных болезней	299
КЛИНИЧЕСКОЕ, ЭХОГРАФИЧЕСКОЕ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ	303
Хромосома 1	303
Хромосома 2	307
Хромосома 3	311
Хромосома 4	316
Хромосома 5	321
Хромосома 6	326
Хромосома 7	330
Хромосома 8	334
Хромосома 9	336
Хромосома 10	339
Хромосома 11	344
Хромосома 12	347
Хромосома 13	350
Хромосома 14	358
Хромосома 15	362
Хромосома 16	364
Хромосома 17	368
Хромосома 18	371
Хромосома 19	379
Хромосома 20	380
Хромосома 21	383
Хромосома 22	389
Хромосома X	393
Хромосома Y	401
Сочетанная патология	407
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ	415
История пренатальной диагностики.....	420
Генетический груз популяции	422
Оценка состояния плода	425
Общие условия пренатальной диагностики	426
Методы пренатальной диагностики	427
Программы пренатального скрининга.....	432
Ультразвуковое исследование	437
Маркерные ультразвуковые признаки хромосомной патологии	439
Инвазивные методы пренатальной диагностики	452
Значение доплерографии в пренатальной диагностике	455
Прерывание беременности и верификация диагноза.....	457
Деонтологические и этические вопросы, возникающие в процессе проведения дородовой диагностики	458
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ	466

Посвящается больным с наследственной патологией, открывшим нам путь к познанию генетики — главной науки о жизни...

Предисловие

Учение о наследственных заболеваниях человека — одна из наиболее молодых и наиболее плодотворных областей медицинской генетики — науки с драматической судьбой. Не прошло и 50 лет с момента установления хромосомной этиологии болезни Дауна, а уже описано около тысячи нозологических форм хромосомных заболеваний. У истоков открытия стояли Лежен, Патау, Эдвардс, Опиц. Имен наших соотечественников здесь нет: мы в то время переживали “непроизводительный период развития”, позволили дать генетике имя “продажной девки империализма”, “псевдонауки” и безнадежно отстали от мировых достижений.

Однако в этот период потерь отечественные ученые-генетики А.А. Прокофьева-Бельговская, Е.Ф. Давыденкова, Ю.Л. Горощенко, П.Ф. Светлов, В.П. Эфроимсон, Н.П. Дубинин продолжали свои исследования под угрозой изобличения. В 1966 г. вышла книга проф. Е.Ф. Давыденковой “Хромосомные болезни человека”.

Этой книге мы обязаны своей заинтересованностью цитогенетикой и хромосомными заболеваниями, она помогла решить очень важные медицинские и социальные проблемы в тысячах семей.

А.Ф. Захаров, Н.П. Кулешов, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров, М.А. Пилинская, Д.В. Залетаев создали образ отечественной цитогенетики. И он абсолютно совпал с портретом мировой цитогенетики, а в некоторых деталях оказался даже более совершенным. Ю.Б. Юров и С.Г. Ворсанова создали школу клинических молекулярных цитогенетиков, их ученики успешно работают и в Украине.

Украина может гордиться учеными М.А. Пилинской, Г.Р. Акопян, Ю.И. Гаврилюком, Т.А. Зеровой-Любимовой, И.Р. Бариляком, Ю.С. Верлинским, О.В. Голловчанским, З.Н. Николаевой, С.Б. Арбузовой, Л.А. Кодуновым, О.А. Сазанским, чьи исследования позволили украинским ученым общаться на одном языке со специалистами мира.

Однако познания врачей в клинической генетике все еще минимальны, что не позволяет включать наследственные заболевания в дифференциально-диагностический круг при уточнении сложного диагноза. У врачей еще не сформировалось понимание того, что наследственные заболевания у взрослых случаются чаще, чем у детей, и чем ярче выражены признаки дисморфогенеза

у пробанда с хромосомной наследственной патологией, тем раньше в процессе онтогенеза можно установить диагноз этой патологии.

Хромосомные нарушения, диагноз которых устанавливают у взрослых, чаще всего являются мозаичными формами, при которых стертая форма дисэмбриогенеза сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, функциональными изменениями нервной, эндокринной и скелетной систем, и именно поэтому такие больные попадают к генетику поздно и зачастую случайно.

Наш опыт диагностики, лечения и профилактики моногенных и хромосомных заболеваний формировался с 1965 года. Первые хромосомные исследования больных с аномалиями полового дифференцирования проведены в Харьковском специализированном медико-генетическом центре учениками Ю.С. Верлинского — О.В. Головчанским и З.Н. Николаевой, которая многие годы была нашим сотрудником. Благодаря этим исследователям мы смогли накопить и обобщить опыт в клинической цитогенетике. Наши коллеги и друзья из России — академики Н.П. Бочков, Е.Ф. Давыденкова, В.И. Иванов, Э.П. Гинтер, профессора С.И. Козлова, Н.П. Кулешов, И.В. Бутомо, О.Л. Коломиец, Л.Ф. Курило, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров — были искренни в желании помочь развитию фундаментальной и клинической цитогенетики в Украине. Сотрудничество с Московским институтом общей генетики им. Н.И. Вавилова (профессорами О.Л. Коломиец и Н.К. Янковским), Новосибирским институтом цитологии и генетики Сибирского отделения РАН (ст. науч. сотрудник С.И. Жаданов), Уфимским институтом биохимии и генетики (профессор Э.К. Хуснутдинова) дало плодотворные результаты в понимании генетических особенностей населения Украины, открыло путь к колабораторным исследованиям с ведущими университетами — Пенсильванским (профессор Т. Шурр) и Фрайбургским (профессор Д. Хоффманн). Накопленный опыт позволил расширить диагностические возможности отечественных генетиков, соединить современные технологии с врачебным искусством и наладить эффективную реабилитацию при многих наследственных болезнях, подойти к решению проблем молекулярной медицины. Это сотрудничество длится и поныне.

Наше желание передать свои знания студентам высших медицинских учебных заведений, поделиться опытом распознавания, лечения и профилактики наследственных заболеваний основывается на 30-летнем опыте преподавания медицинской генетики в Харьковском государственном медицинском университете и в академии последипломного образования. Ежедневные встречи с новыми пациентами, страдающими наследственными заболеваниями, диагноз которых впервые был поставлен нами, убедили нас в актуальности такой работы.

Мы проводим поиски наследственных заболеваний на всех этапах онтогенеза, поэтому остановились на пре- и постнатальной диагностике. Мы считаем, что внедрение семейной медицины, построенной на знаниях особенностей родословной — генеалогической информации семьи — оправдывает такой подход и студенты примут его как наиболее эффективный.

*Е.Я. Гречанина
Р.В. Богатырева*

Молекулярно-генетические методы диагностики наследственной патологии

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ДНК

Структура ДНК

Расшифровка структуры ДНК и определение ее центральной роли в наследственности способствовали преобразованию генетики из статистической науки в науку с преобладанием химических и молекулярных направлений развития.

Э. Чаргафф в своих работах доказал, что четыре основания, обнаруженные в ДНК, варьируют в количестве. В разных организмах их количество различно; ДНК обладает характерными для каждого вида особенностями. На базе этих наблюдений была выдвинута концепция, в соответствии с которой генеалогическая информация заложена в последовательности оснований ДНК, и эта последовательность каким-то образом определяет, или кодирует, последовательность аминокислот в белке.

Нуклеиновые кислоты состоят из последовательности химически связанных **нуклеотидов**. Каждый нуклеотид состоит из трех компонентов: гетероциклического кольца из атомов углерода и азота (**азотистое основание**), пятиуглеродного сахарного кольца (**пентоза**) и **фосфатной группы** (остаток фосфорной кислоты).

В нуклеиновых кислотах выявлено два типа пентоз. Именно по характеру пентозы, входящей в состав молекулы, и различают дезоксирибонуклеиновую (**ДНК**) и рибонуклеиновую (**РНК**) кислоты.

Азотистые основания делятся на 2 типа: пиримидиновые и пуриновые, названные "**пиримидины**" и "**пурины**".

Пиримидины состоят из шестичленного кольца, а пурины имеют по два кольца: одно — пятичленное, второе — шестичленное. Каждая нуклеиновая кислота синтезируется из оснований лишь четырех типов. Пурины — это **аденин** и **гуанин** (А и G), пиримидины — **цитозин** и **тимин** (С и Т). В РНК вместо тимина — **урацил**.

Нуклеотиды соединены в полинуклеотидную цепь с помощью фосфодиэфирных связей. Остов цепи состоит из перемежеванных остатков сахара и

фосфата. Атом в 5'-положении одного пентозного кольца соединен с атомом в 3'-положении следующего пентозного кольца через фосфатную группу, таким образом, сахарофосфатный скелет состоит из (5'—3')-связей. Конечный нуклеотид на одном конце цепи имеет свободную 5'-группу, на другом конце — свободную 3'-группу. Последовательности нуклеиновых кислот записываются в направлении от 5'-конца до 3'-конца (рис. 1).

В 1953 г. Джеймс Уотсон и Френсис Крик предложили модель ДНК в форме регулярной двойной спирали.

В каждой цепи основания направлены внутрь спирали, причем они размещены так, что пурин всегда расположен напротив пиримидина. Две полинук-

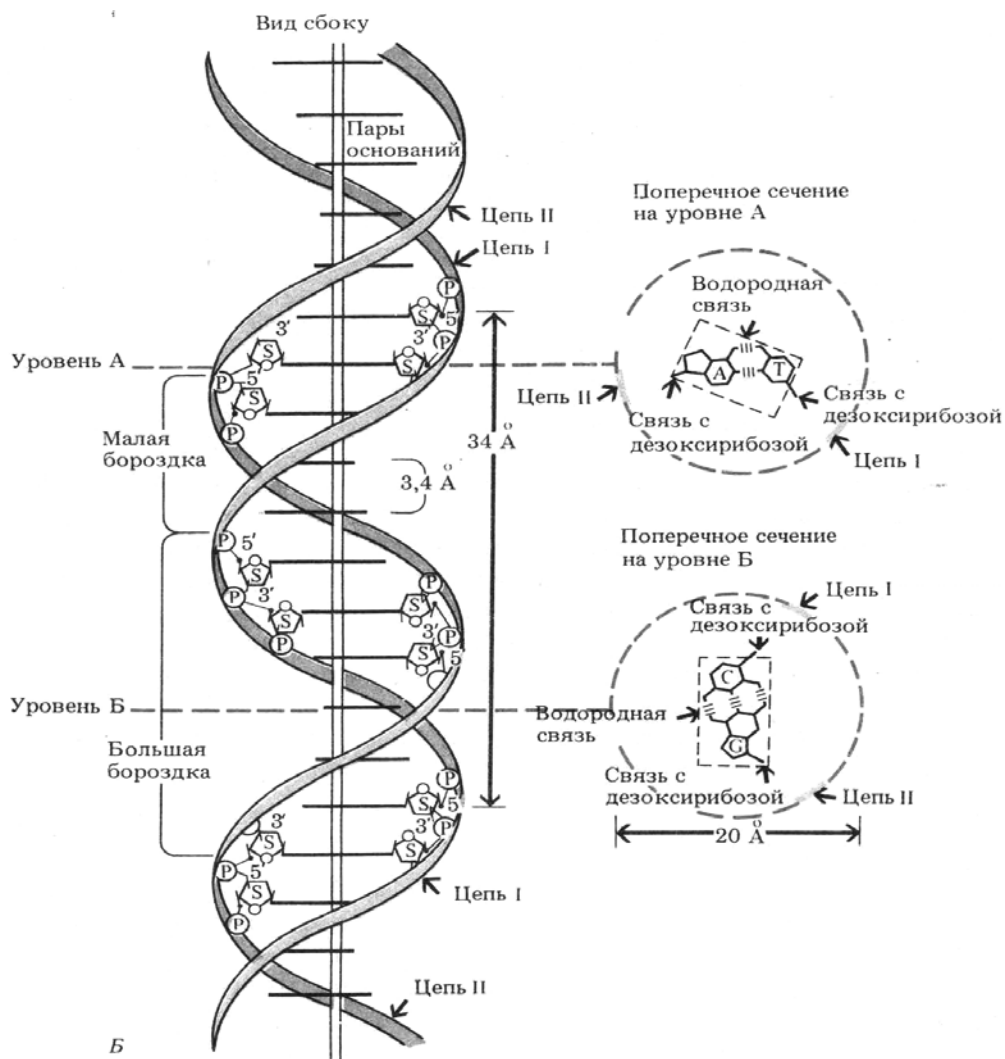


Рис. 1. Строение молекулы ДНК

леотидные цепи ДНК не связаны ковалентно, а соединяются водородными связями, возникающими между азотистыми основаниями. Гуанин образует водородная связь специфично только с цитозином, аденин — специфично только с тиминном. Такие реакции называются спариванием оснований, или **комплементарностью**.

Существенное значение для понимания строения ДНК имели установленные Э. Чаргаффом закономерности, в соответствии с которыми в любой молекуле ДНК сумма нуклеотидов, содержащих пурины, равна сумме нуклеотидов, содержащих пиримидины, то есть $A + G = T + C$; $A + T / G + C = 1$.

Для осуществления специфического спаривания основания должны находиться в соответствующей форме. Перемещение водородного атома позволяет каждому основанию существовать в разных таутомерных формах.

Важная особенность структурной организации ДНК: две полинуклеотидные цепи — антипараллельные (то есть идут в противоположных направлениях), что обеспечивает стабильность структуры. Одна цепь идет в направлении $5'—3'$, а другая — в направлении $3'—5'$. Основания имеют плоскую форму и размещаются парами перпендикулярно оси спирали.

Итак, вся структура напоминает крученые ступеньки, каркас которых образован сахарофосфатным скелетом молекулы, а ступеньками являются спаренные основания.

ДНК может находиться в линейной форме (бактерии, плазмиды, хромосомы некоторых бактерий). Большинство митохондриальных ДНК, геномы вирусов млекопитающих представлены в виде кольцевой ДНК, в которой обе цепи двойной спирали замкнуты в кольцо.

Структуру двойной спирали ДНК можно разрушить в процессе нагревания. Такой процесс деления цепей называется **денатурацией**, или **плавлением**.

Денатурация происходит в узком интервале температур и влияет на кардинальное изменение многих физических свойств ДНК. Чрезвычайно полезное свойство денатурации ДНК — это обратимость процесса. При определенных условиях две разделенные комплементарные цепи могут восстановить двойную спираль. Это явление называется **ренатурацией**, или **обжигом**. Ренатурация зависит от специфичности спаривания оснований между комплементарными цепями. Реакция проходит в две стадии: сначала короткие комплементарные последовательности двух цепей случайно объединяются друг с другом и образуют двуспиральный участок, потом — участок спаривания, подобный застежке-молнии, который распространяется вдоль молекулы, и таким образом образуется длинная двухцепочечная структура. Реконструкция двойной спирали завершается восстановлением первоначальных свойств, утраченных при денатурации ДНК.

Если исследуемые кислоты взяты из разных источников, это явление обычно называется **гибридизацией** (например, если подвергают обжигу ДНК и РНК).

В настоящее время известно, что ДНК может образовывать двухспиральные альтернативные структуры: В-форму (классическая), А-, С-, D-, E-, Z-формы, каждая из которых имеет характерный тип, но отличается количеством нуклеотидов на виток и расстоянием между соседними повторяемыми элементами.

Медицинская генетика: учебник / Кол. авт.; под ред. Е.Я. Гречаниной, М 90 Р.В. Богатыревой, А.П. Волосовца. — К.: ВСИ «Медицина», 2010. — 552 с.

ISBN 978-617-505-097-2

В учебнике изложены современные представления о наследственных болезнях человека. Описаны биохимические, молекулярные, цитогенетические и ультразвуковые методы диагностики, профилактики и лечения врожденной и наследственной генетической патологии. Широко представлена ее клиническая картина. Детально описаны метаболические болезни, в том числе и митохондриальные.

Особое внимание уделено пренатальной диагностике врожденной и наследственной патологии.

Авторами описаны собственные наблюдения больных с разной генетической патологией.

Учебник хорошо иллюстрирован.

Для студентов высших медицинских (фармацевтических) учебных заведений III—IV уровней аккредитации.

ББК 52.5я73