

Министерство здравоохранения России  
Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения России

Г.Р. Мутовин, С.С. Жилина,  
Н.Н. Заваденко, М.С. Беленикин

# ПРИЗНАКИ И БОЛЕЗНИ С ТРАДИЦИОННЫМ И НЕТРАДИЦИОННЫМ НАСЛЕДОВАНИЕМ

*Учебно-методическое пособие*

Утверждено  
ЦКМС ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России

СПЕЦИАЛЬНОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКИХ КНИГ



Москва  
2015

УДК 616-056.7(07)  
ББК 54.1я7  
П75

**Рецензенты:**

*Авакян Г.Н.* — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

*Зинченко Р.А.* — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук.

**Учреждение-разработчик**

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО Российской Национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Авторы:**

*Мутовин Геннадий Романович* — д.м.н., профессор;

*Жилина Светлана Сергеевна* — к.м.н., доцент;

*Заваденко Николай Николаевич* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой;

*Беленикин Максим Сергеевич* — к.х.н., ведущий научный сотрудник.

**П75      Признаки и болезни с традиционным и нетрадиционным наследованием:**  
учебно-метод. пособие / [Мутовин Г.Р. и др.]. — Москва: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2015. — 96 с., ил. — Авт. указаны на обороте тит. л. — ISBN 978-5-91894-044-0

I. Мутовин, Г.Р.

*Агентство СИП*

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов, аспирантов, слушателей ФУВ, врачей и научных работников медико-генетических, неврологических, психоневрологических и педиатрических больниц и отделений, поликлиник, консультативно-диагностических центров и других специалистов смежных специальностей.

**УДК 616-056.7(07)**  
**ББК 54.1я7**

**ISBN 978-5-91894-044-0**

- © Мутовин Г.Р., Жилина С.С., Заваденко Н.Н.,  
Беленикин М.С., 2015
- © ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России, 2015
- © Оформление. ООО «МК», 2015
- © ООО «МК», 2015

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

*Издательство не несет ответственности за содержание авторского материала.*

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения .....	5
Предисловие.....	7
<b>Часть I.</b> Болезни традиционного и нетрадиционного наследования .....	9
1. Общие представления о проблеме наследования .....	9
2. Механизмы взаимодействия между родительскими геномами .....	12
3. Характеристика общей патологии и вариантов наследования генов и признаков у человека .....	18
4. Современные технологии и тенденции в исследовании наследственных болезней.....	22
<b>Часть II.</b> Моногенные и мультифакториальные болезни .....	25
1. Принципы классификации моногенных болезней .....	25
2. Неонатальный скрининг при распространенных моногенных болезнях .....	30
3. Показания для лабораторной диагностики наследственных болезней .....	31
4. Причины и патогенез моногенных болезней. Клинические примеры .....	32
5. Причины и патогенез мультифакториальных болезней .....	39
6. Показатели риска предрасположенности к мультифакториальным болезням .....	43
<b>Часть III.</b> Нетрадиционные болезни экспансии числа нуклеотидных 53 повторов .....	45
1. Феномен экспансии нуклеотидных повторов ДНК и его особенности .....	45
2. Общая характеристика болезней экспансии .....	50
3. Причинно-следственные связи .....	54
4. События, сопутствующие механизму экспансии .....	55
5. Болезни экспансии, связанные с полиглутаминовыми трактами .....	56
6. Болезни экспансии, связанные с полиаланиновыми трактами .....	61
7. Болезни экспансии, связанные с увеличением некодирующих микросателлитных повторов .....	64
8. Подходы к диагностике .....	68
9. Подходы к лечению .....	69

---

<b>Часть IV.</b>	<b>Импринтинг и болезни геномной памяти .....</b>	<b>70</b>
1.	История вопроса .....	70
2.	Характеристика геномной памяти .....	71
3.	Характеристика болезней импринтинга .....	71
4.	Отдельные нозологии и клинические примеры .....	77
5.	Подходы к диагностике .....	84
6.	Подходы к лечению .....	85
	<b>Заключение .....</b>	<b>86</b>
	<b>Литература .....</b>	<b>89</b>
	<b>Вопросы для контроля знаний .....</b>	<b>91</b>

## **СОКРАЩЕНИЯ**

ВПР	— врожденные пороки развития
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
МБ	— моногенные болезни
МКБ-10	— Международная классификация болезней X пересмотра
МПС	— мукополисахаридоз
МФБ	— мультифакториальные болезни
НБО	— наследственные болезни обмена
ОРД	— однородительская дисомия
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНК	— рибонуклеиновая кислота
ХБ	— хромосомные болезни
ЦНС	— центральная нервная система
OMIM	— Online Mendelian Inheritance in Man



## **ПРЕДИСЛОВИЕ**

Клиническая (медицинская) генетика изучает генетические причины и механизмы развития наследственной патологии, роль генетических факторов в возникновении ненаследственных форм заболеваний и разрабатывает способы диагностики, профилактики и лечения болезней.

В результате осуществления международной научной программы «Геном человека» (1988–2005 гг.) и начавшейся в 2011 г. реализации международной программы «Протеом человека» мировым научным сообществом были получены данные об организационной структуре и функционировании главной молекулы жизни — молекулы ДНК. Определена общая совокупность генов в одной соматической клетке и организме в целом (генотип). Проведено секвенирование нуклеотидных последовательностей генома человека, ответственных за производство белков, формирующих фенотипические признаки организма. Разработаны подходы к созданию и анализу геномного и протеомного паспорта человека. На основе биоинформационных технологий установлены тесные корреляционные связи между структурой генов, их экспрессией и функционированием белков. Составлены карты всех хромосом человека, на каждой из которых локализованы сотни генов. Полностью расшифрован геном митохондрий.

Главным достижением указанных программ стало бурное развитие в мире молекулярной медицины и появление ее флагмана — клинической и медицинской генетики.

Основные достижения клинической и медицинской генетики:

- выяснение природы сотен и тысяч наследственных болезней человека;
- разработка высокоточных и эффективных способов и методов их молекулярной диагностики (включая пренатальную);
- совершенствование технологий генетического и хромосомного тестирования;

- появление методов генотерапии, тканевой терапии (инженерии), нанобиотехнологий и наномедицины;
- внедрение во врачебную практику методов профилактической медицины, включая массовый и селективный скрининг инвалидизирующих наследственных болезней обмена веществ.

В данном учебно-методическом пособии рассматриваются общие представления о проблеме наследования генов и признаков у человека и характеризуются признаки и болезни с традиционным и нетрадиционным наследованием генов, включая моногенный и полигенный варианты при традиционном (классическом) наследовании и нетрадиционный вариант при неклассическом наследовании.

Нетрадиционное наследование генов и признаков охватывает две трети всех случаев наследования генов у человека. К такому наследованию отнесены пока еще слабо изученные в отечественной медицине или ранее вообще для нее неизвестные наследственные заболевания у детей, включая следующие их классы: лизосомные болезни накопления, пероксисомные и митохондриальные болезни, болезни импринтинга и экспансии числа тринуклеотидных повторов, прионные болезни и ряд других (уже открыто более 10 классов).

Настоящее учебно-методическое пособие подготовлено сотрудниками кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО Российской Национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Пособие предназначено для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов, аспирантов, слушателей ФУВ, врачей и научных работников медико-генетических, неврологических, психоневрологических и педиатрических больниц и отделений, поликлиник, консультативно-диагностических центров и других специалистов смежных специальностей.

В пособии представлена клиническая и молекулярно-генетическая характеристика и даны примеры редких наследственных болезней детского возраста, сопровождающихся традиционным и нетрадиционным наследованием, а также приведены вопросы для контроля усвоения полученных знаний.

## Часть I

# **БОЛЕЗНИ ТРАДИЦИОННОГО И НЕТРАДИЦИОННОГО НАСЛЕДОВАНИЯ**

## **1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ НАСЛЕДОВАНИЯ**

Результаты взаимодействия между собой двух родительских геномов в зиготе и развившихся из нее соматических клетках проявляются в ходе онтогенеза в нормальных и патологических признаках и фенотипах (симптомах и болезнях) организма индивида, которые в той или иной мере передаются из поколения в поколение или наследуются.

Их наследование базируется на **основных положениях генетики**:

- бессмертие главной молекулы жизни — молекулы ДНК (рис. 1.1)
- законы наследственности;
- хромосомную теорию наследственности.

С участием этой молекулы связано начало, продолжение, сохранение, окончание и утрата всех жизненных процессов в клетках и организме, и их передача от родителей к потомкам.

Закономерности наследования были открыты в 1865 г. Грегором Иоганом Менделем в Австро-Венгрии (ныне Чехия) как закономерности, полученные при скрещивании семян садового гороха.

Спустя 35 лет, в 1900 г. они были переоткрыты на других биологических объектах Хugo де Фризом (Голландия), Карлом Коренсом (Германия) и Эрихом фон Чермаком (Австрия).

В дальнейшем эти закономерности распространили на человека в виде трех менделевских законов наследственности:

- первый: **закон доминирования** или единообразия признаков у гибридов первого поколения;
- второй: **закон расщепления генов у потомка**, или закон «чистоты» гамет, из которых одна половина несет доминантные гены, другая — рецессивные;

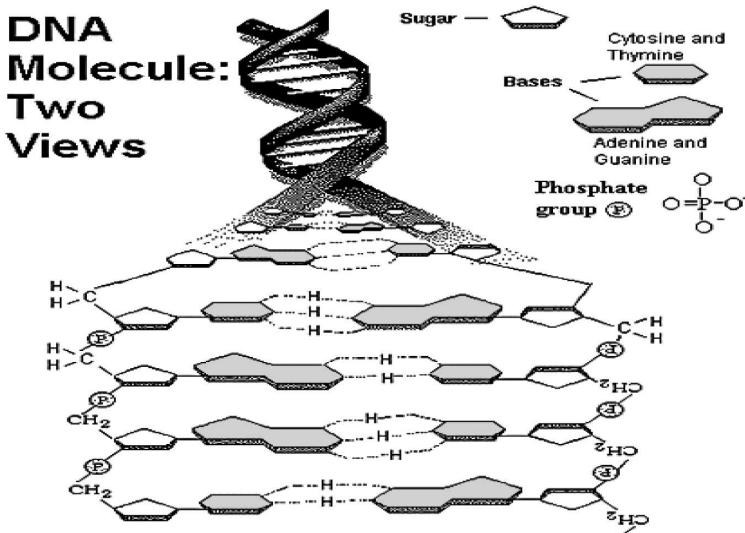


Рис. 1.1. Химическая структура молекулы ДНК

— третий: **закон независимого наследования неаллельных генов**, или случайных сочетаний наследственных задатков у потомков.

В последнем случае число генов (пар признаков) соответствует биноминальному ряду:  $(3 + 1)^n$ , где  $n$  — число генов (пар признаков).

Для выводения этой формулы используется решетка Р. Пеннета.

Таблица 1.1. Решетка Р. Пеннета

$\sigma$ $\varphi$	<b>A</b>	<b>a</b>	<b>B</b>	<b>b</b>
A`	A` A	A` a	A` B	A` b
a`	a` A	a` a	a` B	a` b
B`	B` A	B` a	B` B	B` b
b`	b` A	b` a	b` B	b` b

*Примечание:* A, B, A` и B` — доминантные гены; a, b, a` и b` — рецессивные гены; A`A, B`B, A`B и B`A — доминантные гомозиготные организмы; a`a, a`b, b`a, b`b — рецессивные гомозиготы; A`a, A`b, a`A, a`B, B`a, B`b, b`A и b`B — доминантные гетерозиготы

На рубеже второго десятилетия XX в. (1908–1911 гг.) англичане Томас Хент Морган и его ученики: К. Бриджес, Г. Меллер и А. Стерлевант сформулировали **основные положения хромосомной теории наследственности**. За эту теорию они были удостоены нобелевской премии. Согласно этим положениям:

- гены расположены в хромосомах в линейном порядке: их число пропорционально длине хромосомы;
- гены одной хромосомы образуют с ней группу сцепления, что обеспечивает их совместное наследование;