

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

Рис. 15.1. Строение хромосом

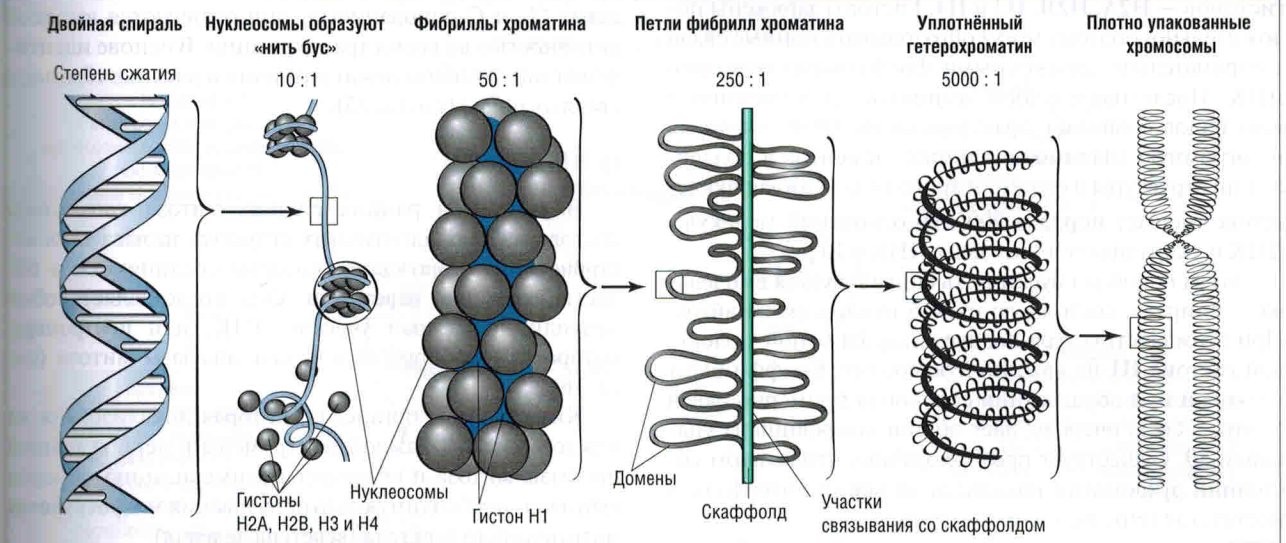


Рис. 15.2. Хромосома в период метафазы митоза

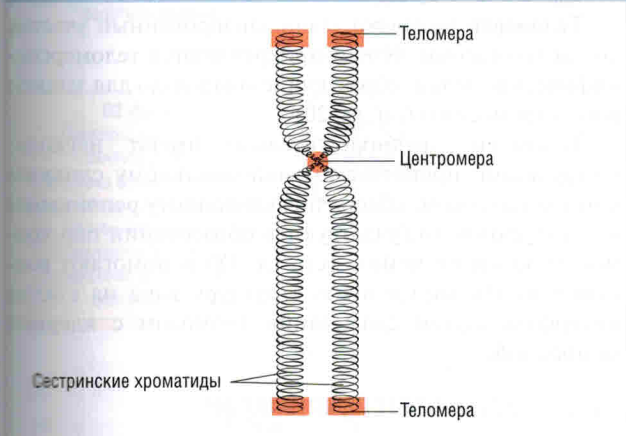
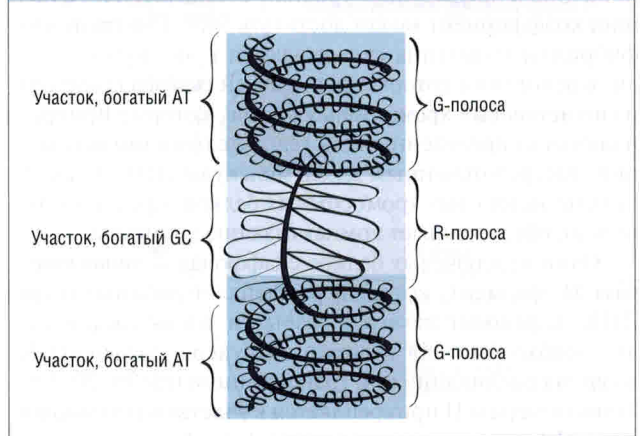


Рис. 15.3. Дифференциальное окрашивание хромосом



ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Слово «хромосома» означает «окрашенное тело» (окрашивается более эффективно, чем остальные компоненты клетки). Каждая хромосома состоит из очень длинной молекулы ДНК, связанной с РНК и белками, вместе образующими **хроматин**. Во время **интерфазы** клеточного цикла (когда клетка не делится) хромосомы распределены по всему ядру, в то время как во время **митоза** и **мейоза** они становятся компактными (см. гл. 16, 17). ДНК «упакована» в хромосомах, вероятно, потому, что это облегчает разделение полного набора генов между дочерними клетками на стадии митоза, а также её упаковку в головки сперматозоидов после мейоза.

Способность хромосом к окрашиванию используют в диагностических целях для визуального исследования хромосом, их идентификации и выявления хромосомных патологий. Различают слабоокрашенные части

(**эухроматин**) и области с более выраженной окраской (**гетерохроматин**). Аспекты диагностики подробнее описаны в гл. 35–40.

Генетическая информация (**геном**) заключена в молекуле ДНК и кодирована определённой последовательностью азотистых оснований (см. гл. 19–24). Основная часть этой информации находится в составе хромосом в ядре клетки, однако небольшое количество ДНК в виде свободных цепочек локализовано в митохондриях. Ядра присутствуют практически во всех клетках организма человека, за исключением эритроцитов и клеток хрусталика.

Обычно в каждом ядре содержится двухметровая цепь ДНК, разделённая между 23 парами хромосом (примерно по 4 см на хромосому). Однако непосредственно перед делением она уплотняется до 5 мкм (0,005 мм) посредством сложных процессов спирализации и уплотнения.

СТРУКТУРА ХРОМАТИНА

В каждой хромосоме цепь ДНК дважды обмотана вокруг октамерного комплекса, состоящего из 8 белков (гистонов), формирующих **нуклеосомы**, при этом образованная структура напоминает «бусы на нити». Базовая частица **нуклеосомы** состоит из 2 молекул каждого из 4 гистонов — **H2A, H2B, H3 и H4**. Гистоны заряжены положительно, поэтому могут образовывать ионные связи с отрицательно заряженными фосфатными группами ДНК. Последовательность аминокислот в гистонах у всех видов совпадает практически на 100%, указывая на огромную значимость данных элементов в поддержании структуры и функций хроматина. Каждая нуклеосома вмещает порядка 200 пар оснований молекулы ДНК и укорачивает длину цепи ДНК в 10 раз.

Затем подобная бусам нить спирализуется в **соленоид** — спираль, состоящую из 5–6 нуклеосом на виток. При этом её структура поддерживается одной молекулой гистона **H1** на каждую нуклеосому. Коэффициент упаковки при образовании соленоида примерно равен 5, что, в свою очередь, даёт общий коэффициент упаковки 50. Существует предположение, что в таком состоянии эухроматин находится во время интерфазы в местах, где гены не экспрессируются.

Во время митоза и мейоза хромосомы ещё больше уплотняются, при этом коэффициент упаковки по отношению к предыдущим уровням составляет 100, а общий коэффициент может достигать 5000. Считают, что фибриллы хроматина складываются в вытянутые петли, в основании которых расположен **скаффолд** (остов) из **негистоновых хромосомных белков**, которые прикрепляются к определённым последовательностям оснований, рассредоточенным вдоль молекулы ДНК. Сжатие этих негистоновых хромосомных белков, предположительно, обуславливает компактизацию хромосомом.

Один из ключевых белков скаффолда — **топоизомераза II**, фермент, который расщепляет двойные цепи ДНК, переносит их через разрыв и вновь соединяет, что необходимо для релаксации суперспиралей ДНК во время репликации или транскрипции (см. гл. 20, 22). Топоизомераза II прикрепляется к **участкам связывания со скаффолдом**, которые богаты А- и Т-основаниями (т.е. более 65% оснований составляют А и Т, см. гл. 19). Считают, что каждая петля выступает в роли независимого функционального домена во время репликации или транскрипции ДНК.

На следующем этапе петли фибрилл хроматина спирализуются, в результате чего возникает полностью уплотнённый гетерохроматин, входящий в состав хромосомы во время деления клеток.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЕ ОКРАШИВАНИЕ ХРОМОСОМ

Некоторые участки компактизированных хромосом хорошо окрашиваются красителем Гимза и об-

разуют **G-полосы**. При этом отчётливо видны сильно уплотнённые маленькие петли, так как участки связывания со скаффолдом тесно прилегают друг к другу. Их репликация происходит во время S-периода (см. гл. 16), они не активны во время транскрипции. Полосы, которые плохо окрашиваются раствором Гимза или **R-полосы**, состоят из более свободных петель, богатых G- и C-основаниями, они отличаются высокой активностью во время транскрипции. В основе идентификации хромосом лежат различия в рисунке тёмных и светлых полос (см. гл. 35).

ЦЕНТРОМЕРА

Видимые на ранних стадиях митоза хромосомы состоят из двух идентичных структур, называемых **сестринскими хроматидами**, которые соединяются в области **первичной перетяжки**. Она представляет собой недуплицированный участок ДНК, или **центромеру**, которая дуплицируется в начале анафазы митоза (см. гл. 16).

Кинетохор — органелла, которая локализована на каждой стороне каждой центромеры в период ранней профазы митоза и облегчает полимеризацию димеров **тубулина**, необходимую для образования **микротрубочек митотического веретена** (веретена деления).

ТЕЛОМЕРЫ

Теломерой называют специализированный участок конца хромосомы. К ней прикрепляются теломерспецифические белки, образующие «шапочку» для защиты конца хромосомы (см. гл. 20).

Теломеры предположительно имеют несколько функций: препятствуют неправильному слиянию концов хромосом, обеспечивают полноту репликации концов хромосом, участвуют в образовании пар хромосом во время мейоза (см. гл. 18) и помогают восстанавливать внутреннюю структуру ядра на стадии интерфазы путём связывания хромосомом с ядерной мембраной.

ЭУХРОМАТИН И ГЕТЕРОХРОМАТИН

Эухроматин находится в уплотнённом состоянии во время деления клеток и распаковывается на стадии интерфазы. Он обуславливает бледное окрашивание R-полос в компактизированных хромосомах и содержит большинство структурных генов.

Гетерохроматин очень сильно уплотнён во время деления клетки и остаётся компактным даже на стадии интерфазы. Он локализован в основном на периферии ядра и около ядрышка и не активен во время транскрипции. **Конституциональный гетерохроматин** одинаков во всех клетках организма, в то время как **факультативный гетерохроматин** различается в зависимости от типа генов, экспрессируемых в дифференцированных клетках определённых тканей.

Рис. 16.1. Клеточный цикл

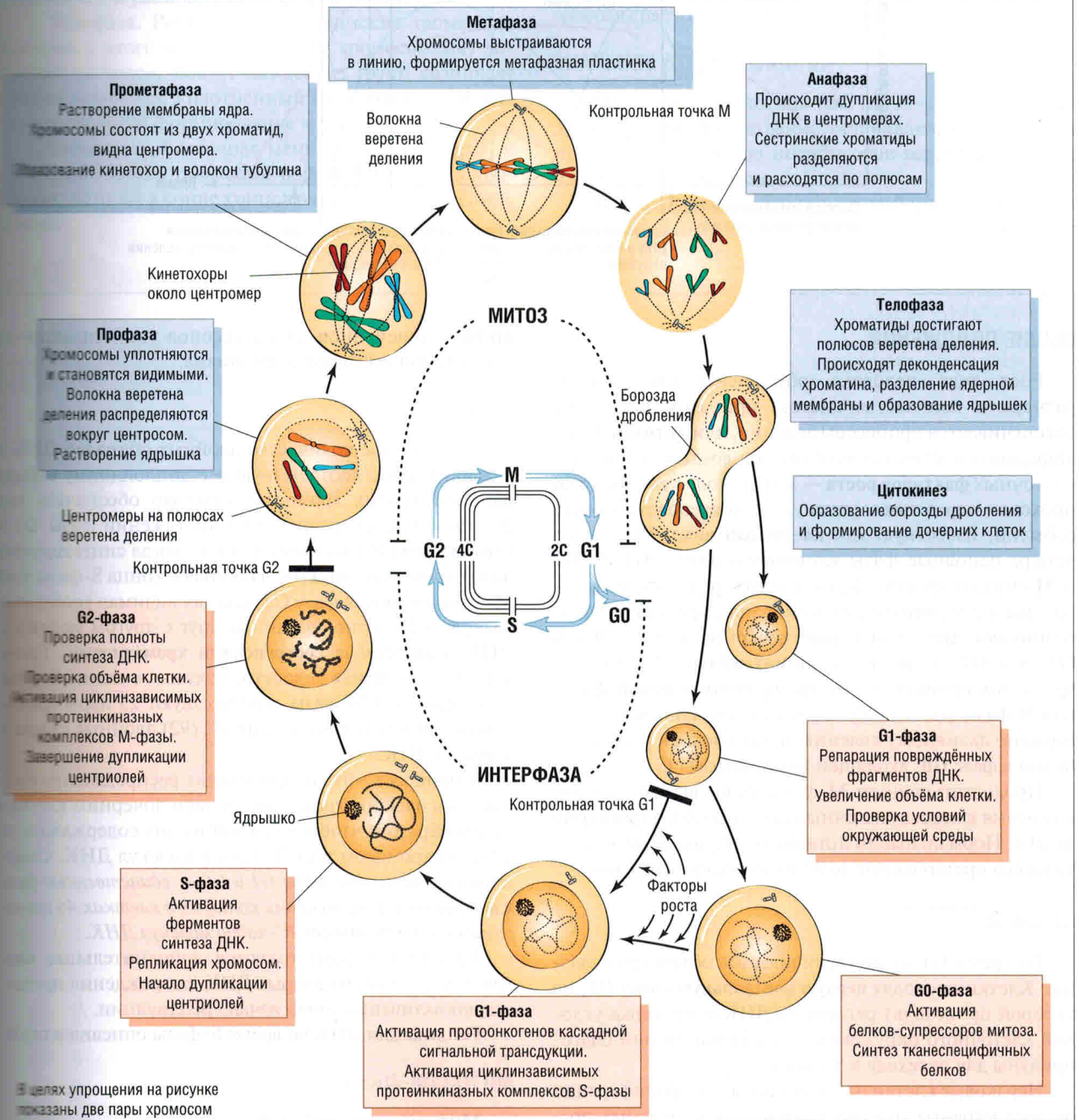
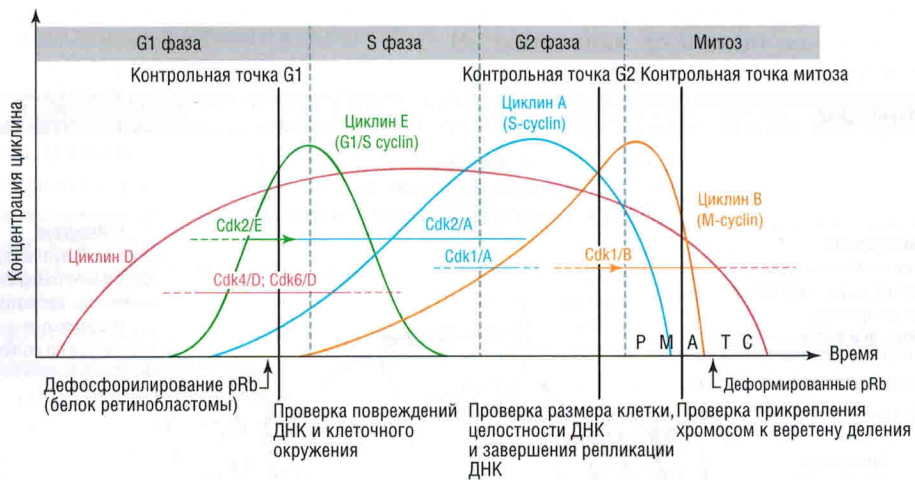


Рис. 16.2. Экспрессия циклинов и циклин-зависимых киназ (Cdk) на протяжении клеточного цикла (описание см. в главе 17)



ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Рост тела человека обусловлен увеличением размера и количества клеток, при этом последнее обеспечивается процессом деления, или **митозом**. Пролиферация клеток происходит под воздействием внеклеточных **факторов роста** — митогенов, а сами клетки проходят через повторяющуюся последовательность событий, известную как **клеточный цикл**. Различают четыре основные фазы клеточного цикла: **G1**, **S**, **G2** и **M** (митотическая). Затем следует разделение цитоплазмы и плазматической мембраны, в результате чего возникают две одинаковые дочерние клетки. Фазы G1, S и G2 входят в состав **интерфазы**. Репликация хромосом происходит во время **синтетической фазы**, или **S-фазы** (см. гл. 20). Большинство клеток не подвержено активному делению и находится в состоянии покоя в фазе **G0**, входящей в состав фазы G1.

Продолжительность M-фазы составляет 30–60 мин, в то время как весь клеточный цикл проходит примерно за 20 ч. Нормальные (в отличие от опухолевых) клетки человека претерпевают до 80 митотических циклов.

G1-ФАЗА

Во время G1-фазы увеличивается объем цитоплазмы. Клетки проходят **первую контрольную точку G1**, на которой происходят репарация ДНК и проверка условий клеточного окружения (достаточно ли они благоприятны для перехода к S-фазе).

Нераковые клетки получают стимул к пролиферации от внеклеточных факторов роста, секретируемых другими клетками. Внутри клетки эти факторы действуют через сигнальные каскады (см. гл. 54). Если клетка не получит таких сигналов во время фазы G1, она выходит из цикла и переходит в неактивную фазу G0.

Некоторые клетки в фазе G0 просто находятся в состоянии покоя и могут снова войти в цикл для репаративного роста или замещения нормальными клетками. Другие клетки становятся окончательно, необратимо дифференцированными, выполняют специализированную функцию, как большинство клеток в зрелом организме. Такие клетки могут продолжать расти, на-

пример, у нейронов длина аксонов увеличивается на протяжении всего роста организма.

S-ФАЗА

Стандартное количество двойных спиралей ДНК каждой клетке, соответствующее диплоидному набору одноцепочечных хромосом, принято обозначать как 2C. Набор 2C сохраняется на протяжении фазы G1 и удваивается (4C) во время S-фазы, когда синтезируется новая хромосомная ДНК. Начиная с конца S-фазы и до M-фазы (включая фазу G2) каждая видимая хромосома содержит 2 плотно связанные друг с другом молекулы ДНК, называемые **сестринскими хроматидами**. Таким образом, в клетках человека, начиная с конца S-фазы и до середины M-фазы, присутствуют 23 пары хромосом (46 видимых единиц), но 4C (92) двойные спираль ядерной ДНК.

В процессе митоза происходит распределение одинаковых наборов хромосом по двум дочерним клеткам таким образом, чтобы в каждой из них содержалось 23 пары хромосом или 2C-набор молекул ДНК. *Следует отметить, что фазы G1 и G0 — единственные фазы клеточного цикла, во время которых в клетках 46 хромосом соответствует 2C-набор молекул ДНК.*

Во время S-фазы имеются дополнительные контрольные точки, в которых ДНК-повреждения препятствуют активации точек начала репликации.

Репликация ДНК во время S-фазы описана в гл. 20.

МИТОЗ (M-ФАЗА)

Митоз состоит из 5–6 фаз.

1. **Профаза**. Хромосомы, каждая из которых состоит из двух одинаковых хроматид, начинают уплотняться и становятся видимыми внутри ядра. На противоположных полюсах клетки вокруг центросом из волокон тубулина начинают формироваться веретено деления. Ядрышки исчезают.

2. **Прометафаза**. Происходит растворение мембраны ядра. Вокруг центромер хромосом формируются кинетохоры. Волокна тубулина проникают внутрь ядра и концентрируются вблизи кинетохор, соединяя их с полюсами, исходящими из центросом.

3. **Метафаза.** Натяжение волокон веретена деления заставляет хромосомы выстраиваться посередине в линию между полюсами веретена, формируя тем самым метафазную пластинку.

4. **Анафаза.** ДНК центромер, разделённая между сестринскими хроматидами, дублируется, хроматиды разделяются и расходятся ближе к полюсам.

5. **Телофаза.** Разделённые сестринские хроматиды (которые с этого момента считают хромосомами) достигают полюсов. Вокруг каждой из групп возникает ядерная мембрана. Уплотнённый хроматин рассеивается, и происходит формирование ядрышек.

6. **Цитокинез.** Клеточная мембрана сокращается, и посередине между полюсами образуется борозда дробления, которая в конце концов разделяет две дочерние клетки.

ЦИКЛ ЦЕНТРОСОМЫ

Во время фазы G1 происходит разделение пары центриолей, сцепленных с каждой центросомой. На протяжении S- и G2-фаз справа от старых центриолей формируется новая дочерняя центриоль. В начале M-фазы центросома разделяется, и две дочерние центросомы расходятся к полюсам клетки.

ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Для анализа кариотипа (см. гл. 35–38) процесс деления клетки искусственно останавливают на стадии метафазы с помощью ингибиторов веретена деления, например колхицином.

Препарат Таксол блокирует разборку веретена деления, его используют в качестве противоопухолевого (см. гл. 57).

Рис. 60.1. Функциональная анатомия цитоплазматических органелл

Биосинтетические секреторные пути, заканчивающиеся обратным пиноцитозом (или экзоцитозом), показаны красным цветом. Путь эндоцитоза — зелёный, а возвращения — синий. Также на рисунке показана элиминация меди с участием АТР7А. Транспорт между эндоплазматическим ретикулумом, аппаратом Гольджи, эндосомами, лизосомами и цитоплазматической мембраной происходит через транспортные везикулы.

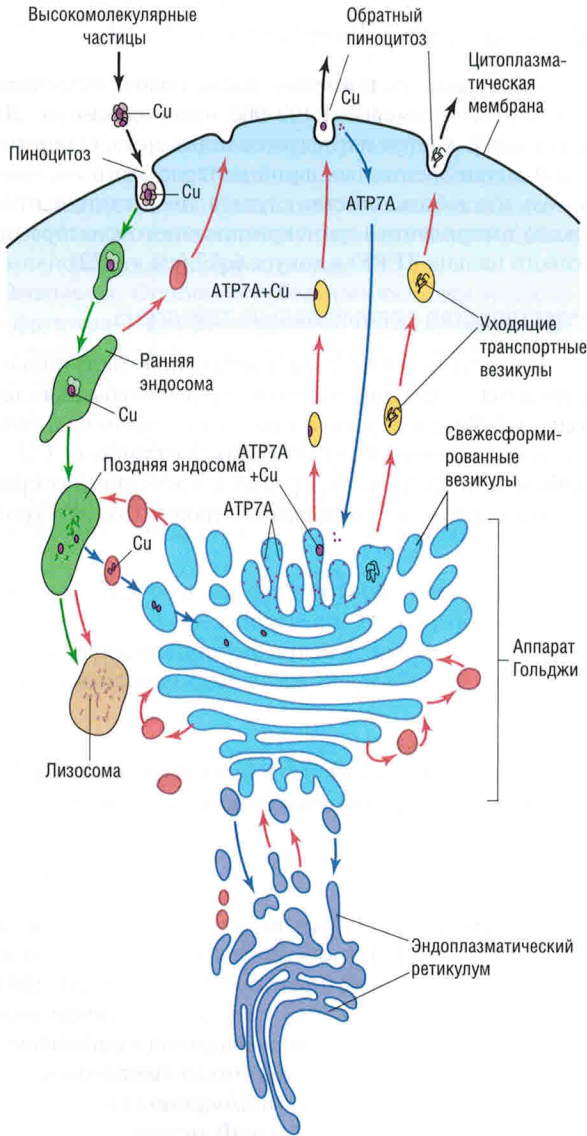


Рис. 60.2. Путь β-окисления

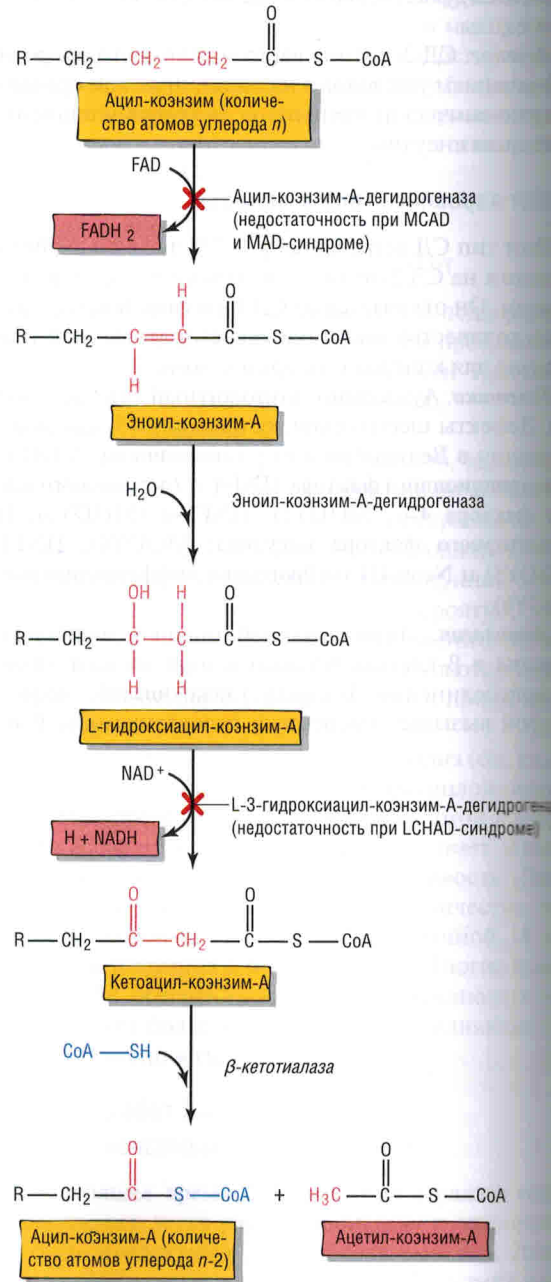


Таблица 60.1. Нарушение транспорта тяжёлых металлов

Название	Частота возникновения	Тип наследования	Изменённая биомолекула
Болезнь Менкеса	1:250 000	XP	Общий белок-переносчик меди АТР7А
Болезнь Вильсона	1:50 000	AP	Печеночный белок-переносчик меди АТР7В
Энтеропатический акродерматит	Редко	AP, 31-я аллель	Белок-переносчик цинка
Гемохроматоз	~1:300 (у европеоидов, у остальных — редко)	AP, 4 локуса	HFE, рецептор 2 к трансферрину, ферропортин

НАРУШЕНИЕ ТРАНСПОРТА ТЯЖЁЛЫХ МЕТАЛЛОВ

Медь: болезнь Менкеса, болезнь курчавых волос

Медь всасывается в эпителии кишечника и транспортируется в печень, где входит в состав кофакторов некоторых ферментов. Для транспорта необходим белок АТР7А, который присутствует во многих тканях, за исключением печени. В клетке этот белок обычно концентрирован в аппарате Гольджи и в случае необходимости связывает ион меди с аспартилфосфатной группой и переносит к цитоплазматической мембране для высвобождения в кровоток, чтобы затем вернуться обратно в аппарат Гольджи (см. рис. 60.1).

У пациентов с **болезнью Менкеса** отмечают задержку умственного развития, припадки, гипотермию, курчавые гипопигментированные волосы, дряблость кожи, подобные цинге поражения длинных костей и хрупкость артерий. Мальчики обычно умирают через 2–3 года, но у девочек-носительниц отмечаются только anomalies стержня волос (*pili torti* — **извилистые волосы**). В культивированных фибробластах мальчиков сильно повышено содержание меди и нарушен её транспорт из эпителия ЖКТ в кровоток, что приводит к дефициту меди. В то же время печень обычно не страдает (в отличие от болезни Вильсона–Коновалова, см. ниже).

Этиология. Основной причиной является дефект белка АТР7А, а основные характерные черты заболевания обусловлены недостаточностью пяти ферментов, из которых медь необходима как кофактор:

- недостаточность **тирозиныазы**: сниженная выработка меланина;
- недостаточность **лизилоксидазы**: отсутствие образования сшивки между эластином и коллагеном и слабость соединительной ткани;
- недостаточность **моноаминоксидазы**: *pili torti* (извилистые волосы) из-за недостаточных дисульфидных связей кератина;
- недостаточность **аскорбатоксидазы**: деминерализация костей и цинга;
- недостаточность **цитохромоксидазы**: слабый обмен энергии и гипотермия.

Лечение. Подкожное введение гистината меди (медь в форме, которая может проникать через гематоэнцефалический барьер).

Медь: болезнь Вильсона–Коновалова

При **болезни Вильсона–Коновалова** развивается цирроз печени (фиброзное обесцвечивание и разрушение клеток паренхимы) и появляются неврологические расстройства, такие как **дисартрия** (расстройство артикуляции), **дисфагия** (затруднённое глотание) и

нарушение координации. Обычно болезнь проявляется в детстве или ранней юности припадками, ухудшением координации, нарушением мышечного тонуса, произвольными движениями, изменениями в поведении или откровенным психическим расстройством. У взрослых также часто отмечают артрит, кардиомиопатию, повреждение почек и гипопаратиреоз.

Выраженный диагностический признак — **кольцо Кайзера–Флейшера**, которое возникает из-за отложения меди в десметовой оболочке роговицы глаза. Кроме того, повышено содержание меди в моче, а также отложение изотопов меди в культивируемых клетках.

Этиология. Болезнь Вильсона возникает вследствие дефекта в белке АТР7В, играющего такую же роль в печени, как и АТР7А в других органах, он приводит к повышению экскреции меди с желчью.

Лечение. Применение препаратов, образующих хелатные комплексы с медью (D-пеницилламин[®] и триентин[®]).

Цинк: энтеропатический акродерматит

Энтеропатический акродерматит характеризуется задержкой роста с перемежающейся диареей, чешуйчатым дерматитом половых органов, ягодич, конечностей и лица. Кормление грудным молоком защищает от развития болезни, однако после отмены возможен быстрый летальный исход, у пациентов отмечаются задержка умственного развития и расстройство иммунитета.

Этиология. Заболевание является следствием нарушения захвата цинка эпителиальными клетками кишечника из-за отсутствия функционирующего **белка-переносчика цинка** в поджелудочной железе.

Лечение. Применяют дополнительный приём цинка и/или диодохина[®] (диодогидроксинолина[®]).

Железо: наследственный гемохроматоз

Наследственный гемохроматоз — заболевание, характеризующее перегрузкой железом, и одно из самых распространённых рецессивных генетических заболеваний у европеоидов.

Наследование. Аутосомно-рецессивный тип наследования с неполной пенетрантностью. Основная мутация — замена цистеина тирозином в положении 282 (Cys282Tyr) в гене **HFE**. Он картирован в пределах HLA-кластера в регионе 6p21, и из-за неравновесия по сцеплению (см. гл. 66) 75% пациентов с гемохроматозом имеет генотип HLA-A*0301 по сравнению с 13% у здоровых людей. Показано, что в патогенез также вовлечены еще три несвязанных гена, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу, в том числе **рецептор 2 трансферрина**, и один ген, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, **ферропортин**, определяющие возраст манифестации заболевания.

Частота. Носителем является каждый восьмой, а больным — примерно 1:200–1:400 человек (Северная Европа). Большинство (90–95%) пациентов гомозиготны по мутации Cys282Targ, остальные являются компаунд-гетерозиготами этой мутации и His63Asp.

Этиология. Всасывание железа из пищи и его высвобождение путём фагоцитоза из старых эритроцитов регулируется гормоном **гепсидином**. Мутантный аллель **HFE** мешает передаче сигнала гепсидина, и избыток железа накапливается в печени, почках, сердце, суставах и поджелудочной железе. Сниженная частота заболевания у женщин связана с потерей крови во время менструации.

Клинические признаки. Отмечаются утомляемость, боль в суставах, снижение либидо, СД, повышенная пигментация кожи, кардиомиопатия, увеличение размеров печени и цирроз. У мужчин симптомы появляются в 40–60 лет, у женщин частота составляет 10–50% частоты у мужчин и заболевание проявляется только после менопаузы.

Диагностика и лечение. Диагноз ставят на основании анализа **ферритина** и **трансферрина** в сыворотке крови. Для определения избытка железа в печени применяют окраску образцов биопсии. Диагноз подтверждают после анализа ДНК. Применяют периодическую **флеботомию** (кровопускание) для снижения уровня железа.

ЖИРОВОЙ ОБМЕН

Таблица 60.2. Наследственные нарушения жирового обмена

Название	Частота возникновения	Тип наследования	Изменённая биомолекула
Семейная гиперхолестеринемия	1/500	АД	ЛНП-рецептор
Синдром Смита–Лемли–Опица	1/10 000	АР	δ -7-Стеринредуктаза
Недостаточность MCAD	1/20 000	АР	Среднецепочечная ацил-коэнзим-А-дегидрогеназа (MCAD)
Недостаточность LCAD	Редко	АР	Длинноцепочечная ацил-коэнзим-А-дегидрогеназа (LCAD)

Семейная гиперхолестеринемия

Семейная гиперхолестеринемия — одно из самых распространённых моногенных аутосомно-доминантных заболеваний, которое в большинстве случаев приводит к развитию **ИБС** из-за нарушения функции ЛПНП-рецептора во время захвата холестерина (см. гл. 5 и 52).

Синдром Смита–Лемли–Опица

Причина заболевания — аутосомно-рецессивная патология фермента **7-дегидрохолестеролредуктазы**, катализирующего последнюю стадию биосинтеза холестерина, характерны врождённые нарушения развития головного мозга и сердца, гипоспадия, образование аномальных половых органов и пороки пальцев рук (полидактилия и синдактилия, см. гл. 7, 42 и 44).

Лечение состоит в заместительной терапии холестерином.

Катаболизм жирных кислот путём β -окисления

Жирные кислоты являются важными субстратами для дыхания митохондрий. Их карбоксильные группы активируются на поверхности митохондрий в результате объединения с сульфгидрильной группой коэнзима-А, катализируемого **ацил-С-коэнзим-А-синтетазой**. Далее их объединение включает образование **комплексов карнитин-ацил-С-коэнзим-А**, катализируемое карнитинацетилтрансферазой I. В митохондриях карнитин высвобождается для повторного использования. Насыщенные ацил-С-коэнзимы-А затем разрушаются повторяющейся чередой из четырех реакций, известных как **путь β -окисления** (рис. 60.2):

- окисление с помощью **ацил-коэнзим-А-дегидрогеназы**, связанной с ФАД;
- гидратация **еноил-коэнзим-А-гидратазой**;
- окисление **L-3-гидроксиацил-коэнзим-А-дегидрогеназой***, связанной с НАД;
- тиолиз **β -кетотиолазой** и коэнзимом-А.

(*Существует несколько видов L-3-гидроксиацил-коэнзим-дегидрогеназы, различающихся длиной цепи жирной кислоты.)

В конце этой последовательности ацильная цепь жирной кислоты укорачивается на два атома углерода и создаются ФАДН₂, НАДН и ацетил-коэнзим-А. Повторенный ацил-коэнзим-А затем подвергается дальнейшим циклам β -окисления, известным как **спираль β -окисления** (рис. 60.3).

Недостаточность среднецепочечной ацил-коэнзим-А-дегидрогеназы (MCAD-синдром)

MCAD-синдром — самое частое нарушение жирового обмена, особенно у лиц, проживающих в Северо-Западной Европе. Основные симптомы данной патологии — приступы гипогликемии, особенно в период голодания, которое способствует накоплению метаболитов жирных кислот. Кроме того, отмечено нарушение продукции кетоновых тел и истощение запасов глюкозы, вызывающих смертельный отёк головного мозга и энцефалопатию.

Этиология. Нарушение первого этапа β -окисления из-за дефекта **ацил-коэнзим-А-дегидрогеназы** (см. таблицу рис. 60.2; MCAD-синдром ниже).

Лечение. Жизненно необходимо поддержание поступления калорий.

Недостаточность длинноцепочечной L3-гидроксиацил-коэнзим-А-дегидрогеназы (LCHAD-синдром)

Данное заболевание — одно из наиболее тяжёлых расстройств окисления жирных кислот, которое возникает достаточно редко, характерны тяжёлые поражения печени, кардиомиопатия, периферическая нейропатия и некоторые другие симптомы, приводящие к **внезапной смерти в младенчестве**. У женщин часто возникает ожирение печени при беременности и другие связанные с этим состоянием заболевания.

Этиология. Нарушение происходит на третьем этапе пути β -окисления (см. рис. 60.2).

Рис. 60.3. Спираль β-окисления

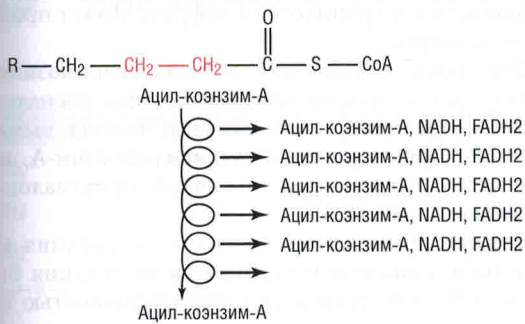
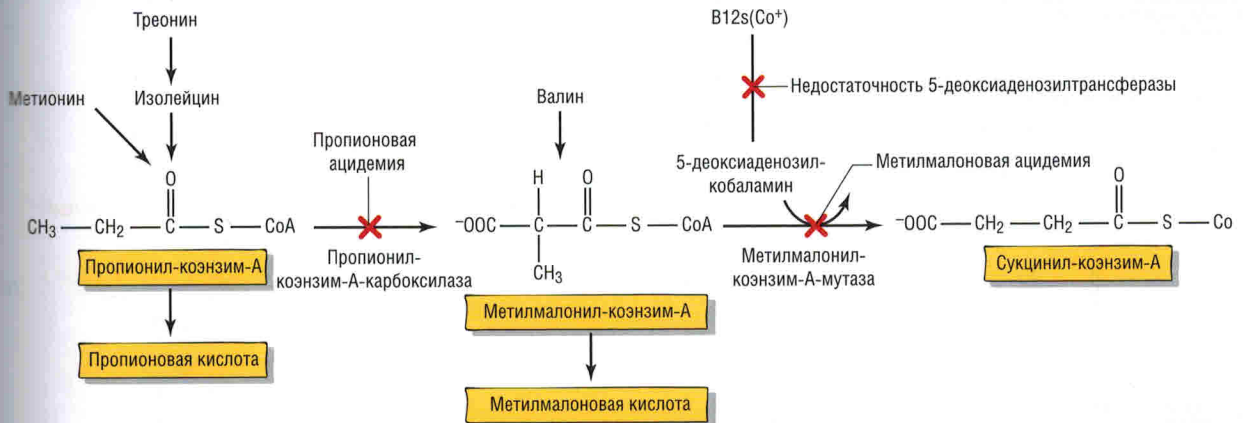


Рис. 60.5. Глутаровая кислота



Рис. 60.4. Распад аминокислот, образующих янтарную кислоту



АЦИДЕМИЯ И АЦИДУРИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ КАТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ

Таблица 60.3. Нарушения катаболизма аминокислот

Название	Частота возникновения	Тип наследования	Изменённая биомолекула
Недостаточность глутарил-коэнзим-А-дегидрогеназы	1:35 000; 1:300 у од- жибве и амишей	АР, >50 аллелей	Митохондриальная глутарил-коэнзим-А-дегидрогеназа
Множественная недостаточность ацетил-коэнзим-А-дегидрогеназы	Очень редко	В основном АД	>9 митохондриальных дегидрогеназ
Пропионовая ацидемия	1:35 000–1:75 000	АР, несколько аллелей	Пропионил-коэнзим-А-карбоксилаза
Метилмалоновая ацидемия	1:25 000–1:48 000	АР	Метилмалонил-коэнзим-А-мутаза или кобаламин

Недостаточность глутарил-коэнзим-А-дегидрогеназы

Клинические признаки. Макроцефалия при рождении, эпизоды энцефалопатии со спастичностью, дистония, судороги и задержка развития; сниженный рН крови из-за глутаровой ацидемии (рис. 60.5).

Этиология. Нарушение декарбоксилирования глутарил-коэнзима-А в кротонил-коэнзим-А в пути

распада глутарогенных аминокислот: лизина, гидроксилизина и триптофана, что вызывает вторичную недостаточность карнитина.

Лечение. Ограничение потребления глутарогенных аминокислот; приём карнитина.

Множественная недостаточность ацетил-коэнзим-А-дегидрогеназы (MAD-синдром)

Генетика. Заболевание связано с ферментами, которые используют ФАД как кофактор, включая ацил-коэнзим-А-дегидрогеназу во время β-окисления (см. выше и рис. 60.2).

Клинические признаки. Существует две тяжёлые неонатальные формы, одна из которых — с врождёнными аномалиями. Для обеих характерны гепатомегалия, метаболический ацидоз и гипокетонная гипогликемия. Третья форма манифестирует у детей старшего возраста задержкой развития, метаболическим ацидозом, гипогликемией и энцефалопатией.

Лечение. При лёгкой форме — приём рибофлавина, карнитина и соблюдение диеты с низким содержанием белков и жиров.

Пропионовая ацидемия

Клинические признаки. Форма с ранним началом на первой неделе жизни характеризуется умственной отсталостью, средней продолжительностью жизни 3 года; форма с поздним началом после 6-й недели жизни характеризуется тяжёлыми двигательными расстройствами, дистонией и часто постоянными неврологическими нарушениями.

Этиология. Пропионил-коэнзим-А образуется в результате метаболизма таких аминокислот, как изолейцин, треонин и метионин и некоторых жирных кислот. Пропионил-коэнзим-А-карбоксилаза катализирует его превращение в метилмалонил-коэнзим-А с использованием биотина в качестве кофактора (рис. 60.4). Нарушения вызывают пропионовый ацидоз, рвоту, обезвоживание, вялость, энцефалопатию и двустороннее повреждение базальных ганглиев.

Лечение. Прием биотина.

Метилмалоновая ацидемия

Клинические признаки. Заболевание различной тяжести появляется в раннем детстве. Симптомы: плохое

питание, рвота, гипотония и сонливость, низкий уровень эритроцитов и тромбоцитов, гипогликемия, гипергаммонемиия и хронический нефрит. Может привести к коме и смерти.

Этиология. Дефицит метилмалонил-коэнзим-А-мутазы или коэнзима кобаламина при распаде метионина, треонина, изолейцина и валина вызывает нарушение формирования сукцинил-коэнзим-А, и это приводит к накоплению токсичной метилмалоновой кислоты (см. рис. 60.4).

Лечение. Возмещение жидкости, коррекция метаболического ацидоза и нарушения усваивания белков, витамин В₁₂ для пациентов с недостаточностью кобаламина; комбинированная трансплантация печени и почки (см. гл. 63).