

УДК 575

ББК 52.5

Г34

Под редакцией член-корреспондента РАН,
заслуженного деятеля науки РФ, д. м. н., профессора В. С. Баранова

Г34 Генетический паспорт — основа индивидуальной и предик-
тивной медицины / Под ред. В. С. Баранова. — СПб.: Изд-во
Н-Л, 2009. — 528 с: ил.

Документ скачан с сайта "[Магазин медицинской литературы](#)"

ISBN 978-5-94869-084-1

В доступной форме в книге изложены основные события, произошедшие в медицинской генетике и в молекулярной медицине после расшифровки генома человека. Даны современные представления о структуре генома, генетическом полиморфизме, генах-кандидатах, ассоциированных с такими частыми заболеваниями, как бронхиальная астма, остеопороз, нейродегенеративные болезни, диабет, с различной тяжелой акушерской патологией. Книга рассчитана на практикующих врачей, студентов мединституты и биофаков университетов и, конечно, на специалистов по медицинской генетике. Широкому кругу читателей книга даст представление о генетическом тестировании, вариантах генетического паспорта, состоянии и перспективах новых направлений предиктивной медицины: нутригеномике, спортивной генетике, генетике старения и фармакогенетике.

Рецензенты:

Н. П. Бочков, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, вице-президент РАН, член совета Российского фонда фундаментальных исследований.

Е. К. Гинтер, академик РАН, д. б. н., профессор, директор ГУ МГНЦ РАН.

В. П. Пузырев, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики лечебного факультета СибГМУ.

УДК 575

ББК 52.5

© ООО «Издательство Н-Л», 2009

© Коллектив авторов, 2009

ISBN 978-5-94869-084-1

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	ц
Предисловие рецензентов.....	13
Предисловие автора.....	18
Введение.....	20
Глава 1. Геном человека и генетический полиморфизм.	
<i>В. С. Баранов</i>	26
Введение.....	26
1.1. Основные итоги программы «Геном человека».....	28
1.2. Геном человека и другие направления геномики.....	32
1.2.1. Сравнительная геномика.....	33
1.2.2. Функциональная геномика.....	34
1.2.3. Генетический полиморфизм.....	37
1.2.3.1. Международный проект «Гаплоидный геном» (НарМар).....	40
1.2.3.2. Новые проекты по изучению генома человека.....	43
1.2.4. Этические, правовые и социальные аспекты исследования генома человека.....	44
1.2.5. Геном человека и молекулярная медицина.....	45
Заключение.....	46
Глава 2. Гены, мутации, болезни. В. С. Баранов	48
Введение.....	48
2.1. Что есть ген? Сколько генов?.....	49
2.2. Какие есть гены?.....	51
2.3. Мутации и генетический полиморфизм.....	52
2.4. Классификация мутаций.....	54

2.5. Генетический груз.....	57
2.6. Гены и болезни.....	58
Заключение.....	61

Глава 3. Генные сети и гены предрасположенности. В. С. Баранов	63
Введение.....	63
3.1. Генные сети.....	64
3.2. Генные сети и болезни.....	67
3.3. Гены предрасположенности.....	68
3.4. Стратегия поиска генов предрасположенности.....	70
Заключение.....	74

Глава 4. Методы анализа генетического полиморфизма.

<i>А. С. Глотов, Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов</i>	76
Введение.....	76
4.1. Базовые методы идентификации мутаций.....	77
4.2. Первичная идентификация мутаций.....	82
4.3. Идентификация известных мутаций.....	83
4.3.1. Метод ПЦР-опосредованного сайт-направленного мутагенеза.....	84
4.3.2. Амплификация рефрактерной мутационной системы.....	85
4.3.3. Цитирование синтетических олигонуклеотидных зондов.....	86
4.3.4. Метод аллель-специфических олигонуклеотидов.....	87
4.3.5. ПЦР в реальном времени.....	87
4.4. Новые методы детекции мутаций и генетического полиморфизма.....	89
4.4.1. Метод DHPLC.....	89
4.4.2. SPR-метод.....	90
4.4.3. Методы ДНК-чипов.....	92
4.5. Метод масс-спектрометрии.....	102
4.6. Система, основанная на проточной цитометрии, или X-MAP-технология.....	Ю2
4.7. Секвенирование ДНК с помощью нанопор.....	Ю3
Заключение.....	Ю4

Глава 5. Список генов-кандидатов, для которых показана ассоциация с мультифакторными заболеваниями (МФЗ) и нарушениями жизненно важных функций организма.

<i>О. С. Глотов, А. С. Глотов, В. С. Баранов</i>	105
Введение.....	
Заключение.....	133

Глава 6. Болезни и гены предрасположенности	134
6.1. Бронхиальная астма. Т. Э. Иващенко, Н. А. Келембет, Ю. В. Останкова, В. С. Баранов	134
Введение	134
6.1.1. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы	135
6.1.2. Генная сеть бронхиальной астмы	136
6.1.3. Гены цитокиновой системы	140
6.1.4. Гены системы синтеза оксида азота	146
6.1.5. Гены метаболизма	148
6.1.6. Другие гены-кандидаты бронхиальной астмы	153
6.1.7. Анализ генетического риска и первичная профилактика бронхиальной астмы у новорожденных детей, родившихся от беременных женщин с бронхиальной астмой	155
Заключение	160
6.2. Остеопороз. М. В. Асеев, М. В. Москаленко, В. С. Баранов	161
Введение	161
6.2.1. Внешние факторы — «триггеры»	163
6.2.1.1. Гормоны	163
6.2.1.2. Соматическая патология	165
6.2.1.3. Неблагоприятные факторы образа жизни	165
6.2.2. Генетические факторы	166
6.2.2.1. Генные сети	166
6.2.2.2. Рецептор кальцитонина (<i>CALCR</i>)	168
6.2.2.3. Коллаген 1-го типа (<i>COL1A1</i> и <i>COL1A2</i>)	170
6.2.2.4. Рецептор витамина D (<i>VDR</i>)	175
6.2.2.5. Эстрогеновый рецептор (<i>ER</i>)	182
6.2.2.6. Остеокальцин	185
6.2.2.7. Другие возможные гены-кандидаты	187
6.2.2.8. Генетические аспекты профилактики	188
Заключение	191
6.3. Диабет. О. С. Готов, В. С. Баранов	192
Введение	192
6.3.1. Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД, СД1)	194
6.3.1.1. Генетические детерминанты СД1	196
6.3.2. Экзогенные факторы риска СД1	207
6.3.3. Генетические детерминанты СД2	209
6.3.4. Нутригеномика и диабет	212
Заключение	218

6.4. Нейродегенеративные заболевания. В. С. Баранов	218
Введение	218
6.4.1. Хорея Гентингтона (ХГ)	219
6.4.2. Болезнь Паркинсона	222
6.4.3. Болезнь Альцгеймера	226
6.4.4. Рассеянный склероз (РС)	228
Заключение	230
6.5. Сердечно-сосудистые заболевания. Артериальная гипертензия. А. С. Готов, Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов	232
Введение	232
6.5.1. Гены предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям	232
6.5.2. Артериальная гипертензия	233
6.5.2.1. Формирование представлений о генетической природе артериальной гипертензии	238
6.5.2.2. Ренин-ангиотензиновая и кинин-брадикининовая системы	239
6.5.2.3. Гены предрасположенности к артериальной гипертензии	241
6.5.2.3.1. Ренин	241
6.5.2.3.2. Ангиотензиноген	241
6.5.2.3.3. Ангиотензинпревращающий фермент	242
6.5.2.3.4. Рецептор 1 ангиотензина II	243
6.5.2.3.5. Рецептор 2 ангиотензина II	243
6.5.2.3.6. Рецептор 2 к брадикинину	244
6.5.2.4. Комплексный анализ ассоциации полиморфизма с предрасположенностью к артериальной гипертензии	244
Заключение	248
6.6. Геномика акушерской патологии	248
6.6.1. Эндометриоз. Н. Ю. Швед, М. И. Ярмолинская, М. А. Козловская, Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов	248
Введение	248
6.6.1.1. Патогенез	249
6.6.1.2. Генная сеть	252
6.6.1.2.1. Гены эндокринных функций	254
6.6.1.2.2. Гены иммунной системы	258
6.6.1.2.3. Гены метаболизма (системы детоксикации ксенобиотиков)	260

6.6.1.2.4. Другие возможные гены-кандидаты эндометриоза.....	271
6.6.1.2.5. Генетические аспекты лечения эндометриоза ..	273
Заключение.....	277
6.6.2. Невынашивание беременности. <i>О. Н. Беспалова,</i> <i>Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов</i>	280
Введение.....	280
6.6.2.1. Гены второй фазы детоксикации.....	282
6.6.2.2. Гены метаболизма фолиевой кислоты и витамина В ₁₂	285
6.6.2.3. Гены факторов свертывания крови.....	289
6.6.2.4. Гены функции эндотелия.....	292
6.6.2.5. Гены иммунной системы.....	295
6.6.2.6. Гены рецепторов половых гормонов.....	297
6.6.2.7. Гены факторов роста хориона и плаценты.....	298
Заклучение.....	300
6.6.3. Гестоз. <i>Г. С. Демин, О. В. Малышева,</i> <i>Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов</i>	302
Введение.....	302
6.6.3.1. Современные представления о патогенезе.....	303
6.6.3.2. Генная сеть.....	307
6.6.3.2.1. Гены главного комплекса гистосовместимости ..	307
6.6.3.2.2. Гены цитокинов и ростовых факторов.....	309
6.6.3.2.3. Гены метаболизма.....	301
6.6.3.2.4. Гены системы свертывания крови.....	312
6.6.3.2.5. Гены сосудистой системы.....	316
6.6.3.2.6. Гены эндотелия сосудов.....	318
Заклучение.....	321
6.6.4. Наследственная тромбофилия. <i>А. С. Готов,</i> <i>Е. С. Вашукова, В. С. Баранов</i>	327
Введение.....	327
6.6.4.1. Тромбофилия.....	327
6.6.4.2. Формирование представлений отромбофилии.....	328
6.6.4.3. Система гемостаза.....	330
6.6.4.3.1. Свертывающая система.....	330
6.6.4.3.2. Естественная антикоагулянтная система.....	333
6.6.4.3.3. Фибринолиз.....	333
6.6.4.4. Гены наследственной тромбофилии.....	334

6.6.4.5. Особенности клинического проявления наследственных форм тромбофилии.....	338
Заклучение.....	341

Глава 7. Новые направления предиктивной медицины.

<i>В. С. Баранов</i>	346
7.1. Нутригеномика	347
Введение.....	347
7.1.1. Нутригеномика и болезни. <i>Е. В. Баранова, В. С. Баранов</i>	351
7.1.2. Нутригеномика, болезни и полиморфизм генов.....	353
7.1.3. Нутриенты, болезни и гены.....	355
7.1.4. Ген-диетные взаимодействия.....	357
7.1.5. Нутригеномика сегодня.....	361
Заклучение.....	362
7.2. Фармакогенетика. <i>А. С. Готов, В. С. Баранов</i>	363
Введение.....	363
7.2.1. Побочные нежелательные лекарственные реакции.....	366
7.2.2. Система биотрансформации.....	367
7.2.3. Гены и ферменты I фазы биотрансформации.....	368
7.2.4. Гены и ферменты II фазы биотрансформации.....	374
7.2.5. Транспортёры лекарственных средств.....	380
7.2.6. Фармакодинамика и полиморфизм генов.....	381
7.2.7. Биочиповые нанотехнологии в фармакогенетике.....	381
Заклучение.....	383
7.3. Генетические аспекты старения и активного долголетия. <i>О. С. Готов, Е. В. Баранова, В. С. Баранов</i>	384
Введение.....	384
7.3.1. Гены старения.....	386
7.3.1.1. Гены биологических часов.....	386
7.3.1.2. Гены «слабого звена».....	390
7.3.2. Старение — прогрессивная дегенерация транскриптома ..	393
7.3.3. Старение и пути борьбы за активное долголетие.....	396
Заклучение.....	400
7.4. Спортивная генетика. <i>О. С. Готов, А. С. Готов,</i> <i>В. С. Баранов</i>	401
Введение.....	401
7.4.1. Общие представления о генетических маркерах, ассоциированных с физическими качествами человека.....	402
7.4.2. Гены-кандидаты мышечной силы.....	406
7.4.3. Гены сердечно-сосудистой системы.....	412

7.4.4. Гены метаболизма костной ткани.....	417
7.4.5. Другие гены.....	418
7.4.6. Комплексный анализ аллелей выносливости и скорости/силы у спортсменов.....	420
Практические рекомендации.....	423
Заключение.....	425
Глава 8. Генетический паспорт. В. С. Баранов.....	427
Введение.....	427
8.1. Каждый человек генетически уникален.....	428
8.2. Болезни и патологические состояния, доступные для генетического тестирования.....	429
8.3. Генетическая карта (генетический паспорт).....	437
8.4. Генетический паспорт близкого будущего.....	444
Заключение.....	446
Глава 9. Проблемы генетического тестирования наследственной предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям.	
<i>В. С. Баранов.....</i>	448
Введение.....	448
9.1. Достоверность ассоциации генотип-фенотип при МФЗ.....	449
9.2. Оценка результатов предиктивного генетического тестирования.....	453
9.3. Рекомендации по результатам генетического тестирования.....	457
Заключение.....	459
Глава 10. Этические принципы предиктивной медицины.	
<i>Е. В. Баранова, В. С. Баранов.....</i>	461
Введение.....	461
10.1. Добровольность, информированность и конфиденциальность — главные этические принципы генетического тестирования.....	462
10.2. Сложные, спорные и еще не решенные этические и правовые вопросы генетического тестирования.....	466
Заключение.....	468
Заключение.....	470
1. Главные события.....	471
2. Научное и общественное признание.....	473
3. На пути к клинической медицине.....	475
4. Генетический паспорт и будущее предиктивной медицины.....	477
Литература.....	480