

ПАТОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Доц. Кравцова

Взаимодействие наследственности и среды

Все болезни можно разделить на четыре группы:

- Заболевания, которые возникают независимо от свойств генотипа, исключительно под влиянием неблагоприятных факторов среды (лучевая болезнь, травма, ожог).
- Болезни с наследственной предрасположенностью (до 90 %). Сами они по наследству не передаются, но при определенных условиях легче возникают (гипертоническая болезнь, сахарный диабет).
- Собственно наследственные болезни. Всецело зависят от генотипа, передаются по наследству. Этиология *патологический ген* (фенилкетонурия, болезнь Дауна.).
- Наследственные болезни, обусловленные патологической мутацией, однако для их проявления необходимо специфическое воздействие среды. Например, проявление недостаточности гемоглобина (HbS) при $\downarrow P_{aO_2}$.

**«Врожденное» и
«наследственное»
заболевание –
это одно и то же?**

Определение ВОЗ

«Это разные понятия»

Термин **«врожденное заболевание»** говорит нам о том, что патология присутствовала у человека с момента его рождения. И явиться она могла следствием как «поломки» его генов, так и результатом воздействия на развивающийся плод неблагоприятных факторов во время беременности или травмы во время родов.

Термин **«наследственная болезнь»** подразумевает то, что причина нарушения кроется в структурном изменении наследственной информации клеток человека. А будет заболевание передано по наследству или нет зависит от конкретной нозологии.

Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)

Их в свою очередь можно подразделить еще на два вида:

- Болезни, наследственность при которых является этиологическим фактором, но для их проявления необходимо действие соответствующего фактора внешней среды (например, подагра, диабет, серповидно-клеточная анемия).
- Болезни, этиологическими факторами при которых являются влияния среды, однако частота возникновения и тяжесть течения этих болезней зависят от наследственной предрасположенности. К таким заболеваниям относятся атеросклероз, ИВС, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, псориаз, большинство видов рака и др.

Полигенные болезни

Полигенные болезни наследуются по сложной схеме. Для них вопрос о наследовании не может быть решён на основании законов Менделя.

Ранее такие наследственные заболевания характеризовались как *болезни с наследственной предрасположенностью*.

Однако сейчас о них идёт речь как о *мультифакториальных заболеваниях с аддитивно-полигенным наследованием с пороговым эффектом*.

К этим заболеваниям относятся такие болезни как рак, сахарный диабет, шизофрения, эпилепсия, ишемическая болезнь сердца, гипертензия и др.

Модели полигенного наследования

1. Аддитивная полигенная без порога действия.
 - Каждый ген из серии полигенов вносит свою долю в формирование признака (болезни).
 - Так наследуются: рост, масса тела, интенсивность пигментации кожи, интеллект, продолжительность жизни.

A1B1C1 – каждый из серии полигенов увеличивает рост на 30 см.

A2B2C2 – на 25 см.

A1A1B1B1C1C1 – максимальный рост 180 см (30x6)

A2A2B2B2C2C2 – минимальный рост 150 см (25x6)

A1A2B1B2C1C2 – средний рост 165 см.



Модели полигенного наследования

- 2. Аддитивная полигения с порогом действия**
 - **Признак (болезнь) проявляется в том случае, если в генотипе окажется пороговая величина генов.**
 - **Так наследуются : гипертоническая болезнь, нормальное развитие верхней губы.**

Модели полигенного наследования

1. **Аддитивная полигенная без порога действия.**
 - **Каждый ген из серии полигенов вносит свою долю в формирование признака (болезни).**
 - **Проявление признака в семье может меняться от нулевого до максимального значений в зависимости от количества генов со сходным действием.**
 - **Предел развития признака (норма реакции) детерминируется общим числом полигенов в генотипе.**
 - **Так наследуются: рост, масса тела, интенсивность пигментации кожи, интеллект, продолжительность жизни.**

Мутагены

К экзогенным относятся

- **Физические мутагены:** а) ионизирующее излучение (оказывает прямое воздействие на ДНК); б) ультрафиолетовые лучи (в большой дозе вызывают метилирование ДНК); в) температура (перегревание).
- **Химические мутагены:** а) высокоактивные вещества; б) свободные радикалы; в) цитостатики и др.
Все химические мутагены должны легко проникать в клетку и достигать ядра.
- **Биологические факторы.** Обычно это вирусы: а) вирус непосредственно проникает в ДНК; б) в результате жизнедеятельности вирусов образуются продукты распада, которые являются мутагенными.

Эндогенные химические мутагены образуются на путях обмена веществ в организме — перекись водорода и липидные перекиси, а также свободные кислородные радикалы.

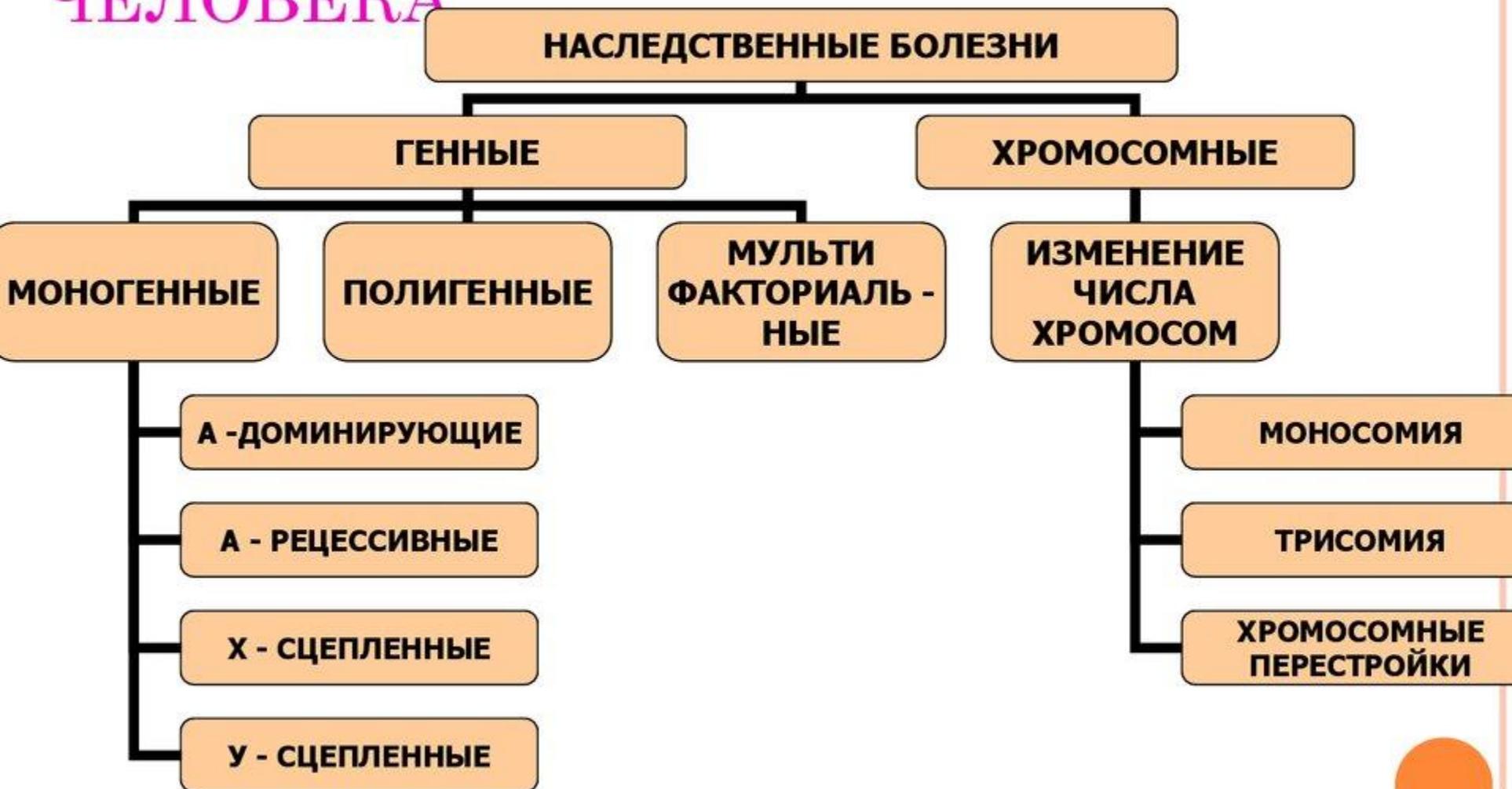
Мутация не всегда влечет за собой изменения в организме, так как:

Не каждая замена азотистого основания в молекуле ДНК приводит к ошибке при ее редупликации;

Не всякое аминокислотное замещение в молекуле белков приводит к нарушению ее конформации;

! Только 5 % генов функционирует, а остальные находятся в репрессированном состоянии и не транскрибируются.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА



Хромосомные болезни

- Являются особым видом наследственной патологии, связанной с повреждением их структуры (хромосомными мутациями) или нарушением их количества (геномные мутации).
- *!!!Структурные аномалии хромосом встречаются реже и обычно приводят к более тяжелым (большинство смертельны), по сравнению с количественными изменениями хромосом, последствиям.*
- Мутации в гамет приводят к развитию **полных форм** хромосомных болезней, когда изменения кариотипа выявляются во всех клетках организма.
- Мутации в соматических клетках на ранних этапах эмбриогенеза приводят к развитию **мозаицизма**: часть клеток организма имеет нормальный кариотип, а другая часть — аномальный.

Особенности течения и проявления хромосомных болезней

Общим для всех форм хромосомных болезней является **множественность поражения**: черепно-лицевые дисморфии, врожденные пороки развития внутренних органов, замедление роста и развития, задержка психического развития. При хромосомных болезнях наблюдается от 30 до 80 различных отклонений от нормы, касающихся физического и психического развития.

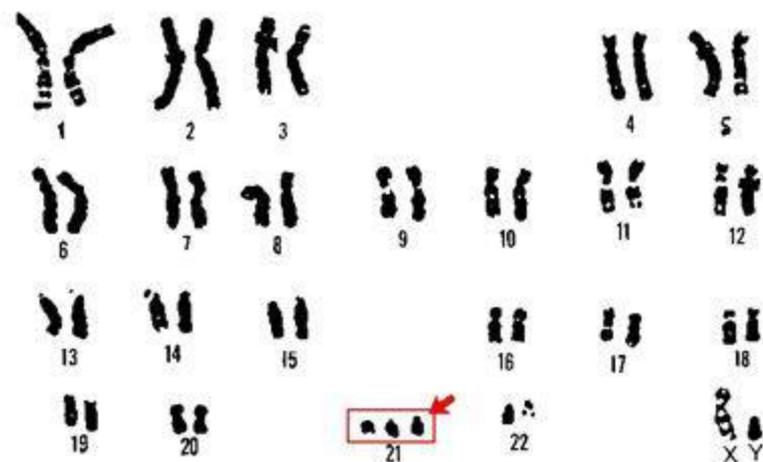
Клиническое сопоставление полных и мозаичных форм показывает, что **мозаичные формы протекают легче**, что объясняется присутствием нормальных клеток, частично компенсирующих генный дисбаланс абберантных форм.

Аутосомные болезни протекают тяжелее чем аномалии по половым хромосомам. Это связано с различной генотипической активностью хромосом: Y-хромосома несет мало генов, а одна из X-хромосом у женщин находится в неактивном состоянии.

Проявления одних и тех же форм хромосомных болезней сильно варьируют: от летального эффекта до незначительных отклонений.

Хромосомные болезни

Болезнь Дауна – трисомия 21



47,XY,(+21)

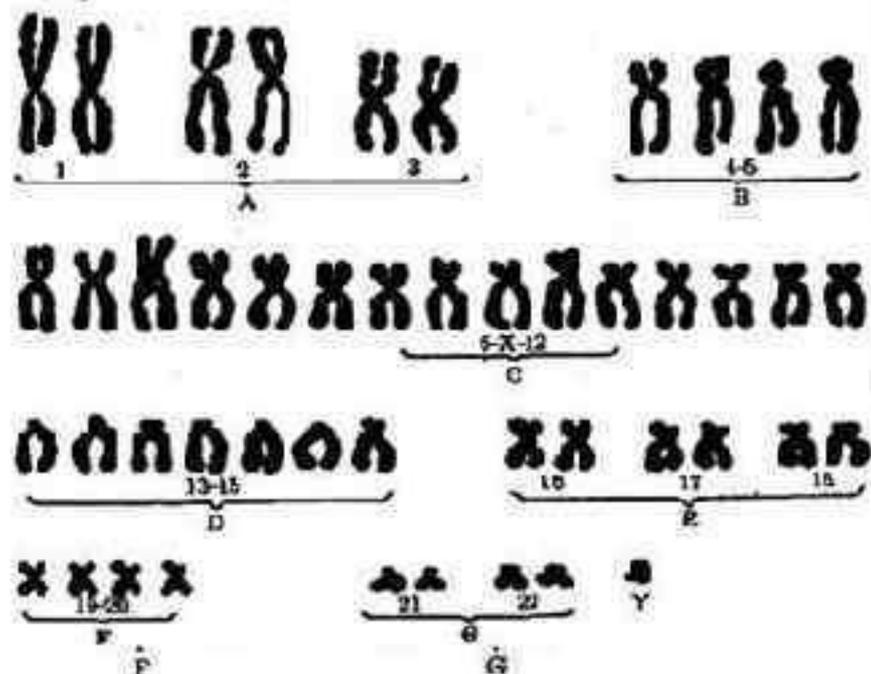
http://mamaclub.ua/osobennye-deti/material/mify_i_pravda_o_sindrome_dauna-1379.html

За последние годы длительность жизни детей, имеющих синдром Дауна, значительно увеличилась.

При соответствующем уходе и заботе больные доживают до 60 лет.

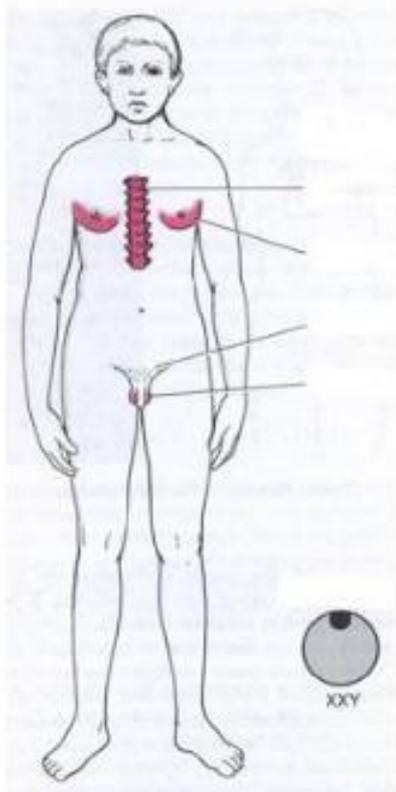
ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ
КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ АУТОСОМ
ТРИСОМИЯ

СИНДРОМ ПАТАУ – ТРИСОМИЯ 13 - 47, XX (XY) + 13

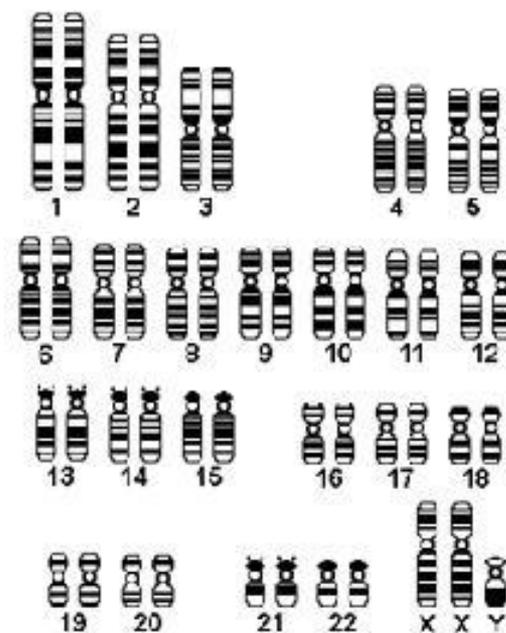


Хромосомные болезни

Синдром Клайнфельтера (47 ХХУ, 48 ХХХУ)



- Высокий рост
- Телосложение по женскому типу
- Гипоплазия яичек
- Евнухоидизм
- Нарушение сперматогенеза
- Гинекомастия
- Склонность к ожирению
- Психические нарушения
- Умственная отсталость



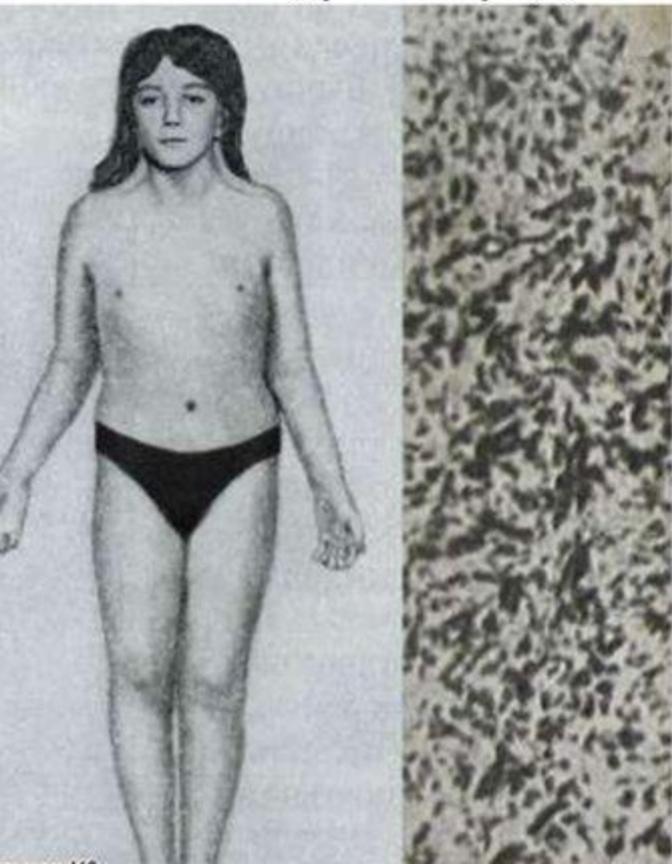
ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Синдром Шерешевского – Тернера:

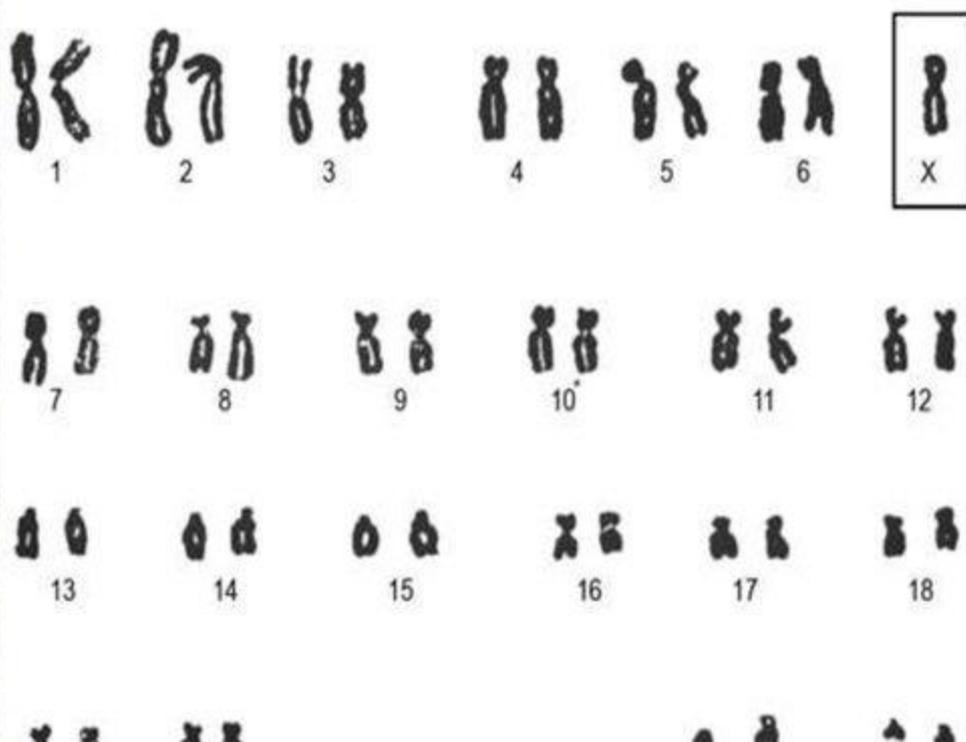
Хромосомная болезнь, сопровождающаяся характерными аномалиями физического развития, низкорослостью и половым инфантилизмом.

Ее возникновение связано с отсутствием у лиц женского пола одной из двух X-хромосом.

Частота синдрома среди новорожденных девочек составляет 1:3000.

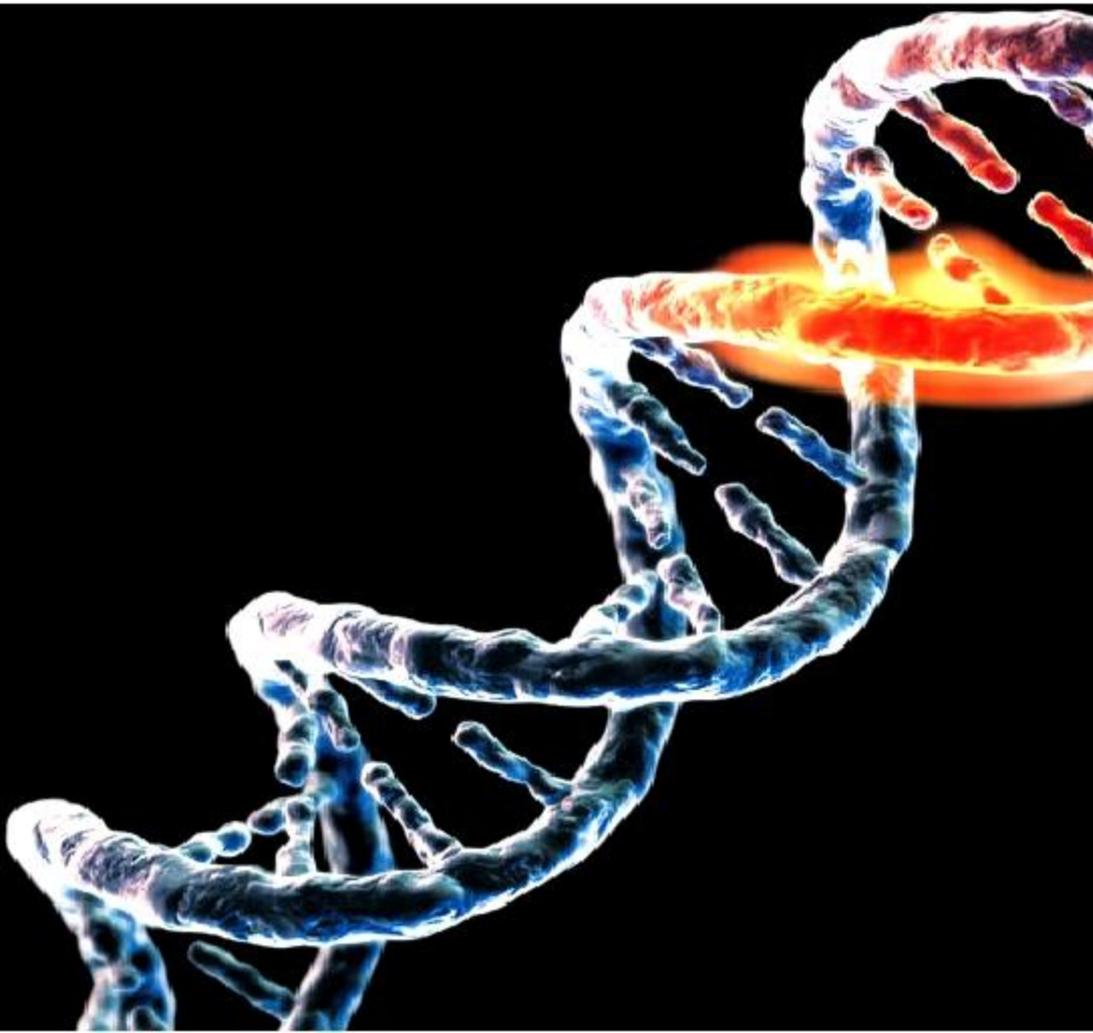


Синдром Шерешевского-Тернера, 45 / X0



Хромосомные мутации

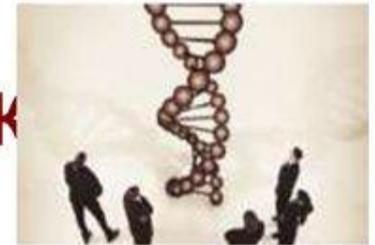
Это мутации, затрагивающие целые участки какой-либо хромосомы, т.е. несколько генов



- дупликация
- делеция
- инверсия
- концевая утрата
- транслокация

Генные мутации

- **Делеции** – утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до гена.
- **Дупликации** – удвоение или повторное дублирование сегмента ДНК.
- **Инверсии** – поворот на 180° сегмента ДНК.
- **Инсерции** – вставка фрагментов ДНК.
- **Трансверсии** – замена пуринового основания (аденин, гуанин) на пиримидиновое (урацил, цитозин, тимин) или наоборот в одном из кодонов.
- **Транзиции** – замена одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое пиримидиновое.



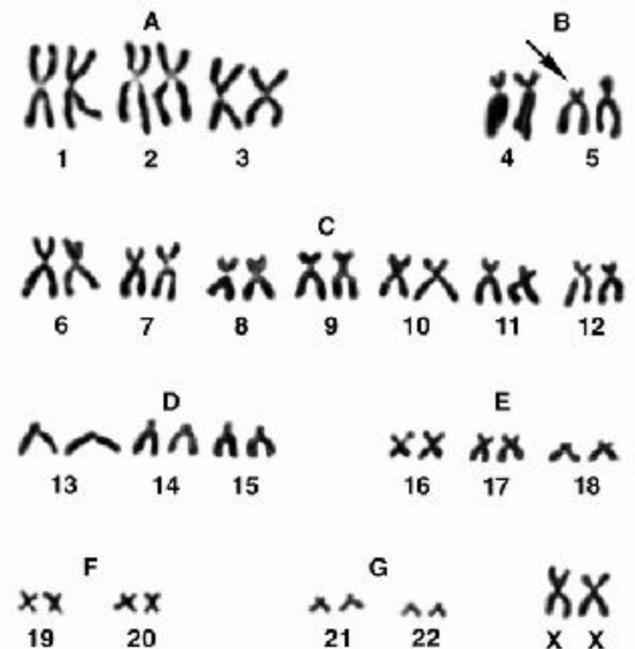
Синдром «кошачьего крика»

Причина: утрата фрагмента 5-й хромосомы.

Симптомы: необычный плач, напоминающий мяуканье кошки, что связано с нарушением гортани и голосовых связок. Умственное и физическое недоразвитие.



Рис. 5.18. Ребёнок с выраженными признаками синдрома кошачьего крика. Мик-



Классификация генов по активности и функции

Гены — это участки молекулы ДНК

- **Структурный ген (цистрон)** — ген, хранящий информацию о структуре белковой молекулы.
- **Ген-оператор** управляет активностью нескольких структурных генов и располагается непосредственно возле них. Комплекс из гена-оператора и группы структурных генов, им управляемых, образует **оперон**.
- **Ген-регулятор** регулирует активность оперона с помощью специального вещества, им продуцируемого **репрессора**. Репрессор, воздействуя на ген-оператор, ингибирует его и благодаря этому ↓ активность связанных с ним цистронов.
- По степени активности гены делятся на **доминантные** (проявляют себя в паре с любым геном) и **рецессивные**.

ВИДЫ ГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ИХ НАСЛЕДОВАНИЯ (1)

АУТОСОМНО-
ДОМИНАНТНЫЕ

АУТОСОМНО-
РЕЦЕССИВНЫЕ

ДОМИНАНТНЫЕ,
СЦЕПЛЕННЫЕ
С X ХРОМОСОМОЙ

РЕЦЕССИВНЫЕ,
СЦЕПЛЕННЫЕ
С X ХРОМОСОМОЙ

ПРИМЕРЫ

*ПОЛИДАКТИЛИЯ
*СИНДРОМ МАРФАНА
*ГИПЕРХОЛЕСТЕРИН-
ЕМИЯ СЕМЕЙНАЯ
*НЕЙРОФИБРОМАТОЗ
*М-ГЕМОГЛОБИНОЗ *ХОРЕЯ
ГЕНТИНГТОНА
*ПОЛИПОЗ ТОЛСТОГО
КИШЕЧНИКА

*ГАЛАКТОЗЕМИЯ
*ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ
*S- ГЕМОГЛОБИНОЗ
*АЛЬБИНИЗМ
*ГЛИКОГЕНОЗЫ
*МУКОВИСЦИДОЗ
*АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ
СИНДРОМ
*ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

*РАХИТ,УСТОЙЧИВЫЙ
К ВИТАМИНУ D
*РОТО-ЛИЦЕ-ПАЛЬЦЕВОЙ
СИНДРОМ
*ФРОНОНАЗАЛЬНАЯ
ДИСПЛАЗИЯ
*КАТАРАКТА

*ГЕМОФИЛИИ А, В
*ДАЛЬТОНИЗМ
*ГИПОГАМО-
ГЛОБУЛИНЕМИЯ
*МЫШЕЧНАЯ
ДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА

Патогенез наследственных болезней

В результате мутаций образуется аномальный ген с измененным кодом.

!! Реализация действия аномального гена — завершающее звено патогенеза наследственных болезней.

! ➔ *Различают три основных пути реализации действия аномального гена, образовавшегося вследствие мутаций.*

Реализация действия аномального гена

Первый путь аномальный ген, утративший код синтеза структурного или функционально важного белка

- ▶ прекращение синтеза информационной РНК
- ▶ **прекращение синтеза белка**
- ▶ нарушение жизнедеятельности
- ▶ *наследственная болезнь.*

Болезни, возникающие по первому патогенетическому варианту

- **гипоальбуминемия** — ↓ количества альбуминов в крови, что предрасполагает к пастозности, наследуется как аутосомно-рецессивный признак;
- **гипофибриногенемия** — ↓ количества фибриногена в крови, что ведет к несвертыванию крови и кровоточивости, наследуется по аутосомно-рецессивному типу;
- **гемофилия А** — дефицит прокоагулянтного фактора VIII, кровоточивость, наследование рецессивное, сцепленное с X-хромосомой;
- **В** — дефицит прокоагулянта IX;
- **С** — дефицит прокоагулянтного фактора XI;
- **а-, гипогаммаглобулинемия** — ↓ количества γ-глобулинов, снижение резистентности к бактериальным инфекциям, наследование рецессивное, сцепленное с X-хромосомой и др

Реализация действия аномального гена

Второй путь аномальный ген,
утративший код нормальной программы
синтеза фермента ► прекращение
синтеза информационной
РНК ► **прекращение синтеза**
фермента ► нарушение
жизнедеятельности ► *наследственная*
болезнь.

Болезни, возникающие по второму патогенетическому пути

Фенилкетонурия — наиболее частая форма возникает в результате мутации структурного гена, кодирующего биосинтез **фенилаланингидроксилазы**. Фермент отсутствует в печени, что блокирует превращение фенилаланина в тирозин. Концентрация фенилаланина в крови после рождения резко повышается. *Высокая концентрация фенилаланина обуславливает токсическое поражение мозга, поскольку ингибируется транспорт аминокислот в нейроны* ► ► развивается идиотия.

Альбинизм. Причина → недостаток фермента тирозиназы в меланоцитах — клетках, синтезирующих пигмент меланин. При отсутствии меланина кожа приобретает молочно-белый цвет с белесым оволосением, наблюдается светобоязнь, снижение остроты зрения.

Реализация действия аномального гена

Третий путь - аномальный ген с патологическим кодом
▶ синтез патологической информационной РНК ▶ синтез
патологического белка ▶ нарушение жизнедеятельности ▶
наследственная болезнь.

Серповидно-клеточная анемия ⇔ синтез
патологического S-гемоглобина, отличающегося от
нормального Hb тем, что в 6-м положении β-
полипептидной цепи Hb вместо глутаминовой кислоты
находится валин ⇔ молекулы S-гемоглобина (в
восстановленной форме) становятся
электронейтральными и легко образуют комплексы,
особенно при нехватке кислорода; эти комплексы
(тактоиды) деформируют эритроциты, которые
вследствие этого приобретают серповидную форму и
легко подвергаются гемолизу.

Диагностика и методы генетического обследования

- **Генеалогический метод** ☞ составление родословной записи с последующим анализом проявления признака, характерного для конкретной наследственной болезни на протяжении возможно большего числа поколений родственников пациента.
- **Близнецовый метод** ☞ сопоставление внутриспарной конкордантности (идентичности) одно- и двуйцовых близнецов, живущих в разных и одинаковых условиях, по анализируемому патологическому признаку.
- **Цитогенетический метод** состоит в микроскопическом исследовании структуры и числа хромосом клеток (лейкоцитов, эпителия и др.).
- **Демографический метод** ☞ составление родословных среди большой группы населения, в пределах области или целой страны, с последующим статистическим анализом проявления патологического признака и наличия менделевских соотношений, в исследовании генетических изолятов.
- **Биохимический метод** ☞ исследование биохимических признаков, заведомо специфичных для определенных наследственных болезней (серповидно-клеточная анемия и др.).

Принципы лечения

- **Симптоматическое:** лекарственные, хирургическое удаление пораженных органов, коррекция пороков сердца и др., с помощью физических методов (при наследственных заболеваниях нервной системы → электротерапия, климатотерапия).
- **Патогенетическое** → коррекция обмена (назначение диеты; возмещение недостающего продукта; освобождение от продуктов обмена, являющихся субстратами патологической реакции).
- **Этиологическое** — перспектива при реализации достижений генной инженерии.

Методы диагностики генных и хромосомных заболеваний

- 1. Биохимические методы** позволяют выявить наследственные заболевания, связанные с нарушением обмена веществ
Примеры заболеваний, вызванных нарушением различных видов обмена:

Углеводного обмена:

Галактоземия, мукополисахаридозы.

Обмена липидов: сфинголипидозы.

Обмена аминокислот: фенилкетонурия, тирозиноз, алкаптонурия, альбинизм.

Нарушения обмена веществ относятся к генным заболеваниям.

Подходы в борьбе с наследственными болезнями

1. Массовое **«просеивание»** новорожденных на наследственные дефекты обмена веществ (выявление фенилкетонурии, гипотиреоза, муковисцидоза, галактоземии и др.).
2. **Пренатальная диагностика** (с использованием разных методов: УЗИ, фетоскопия, амниоцентез и др.) в 1- и 2-м триместрах беременности.
3. **Медико-генетическое консультирование.**
4. Контроль за мутагенной опасностью факторов окружающей среды.

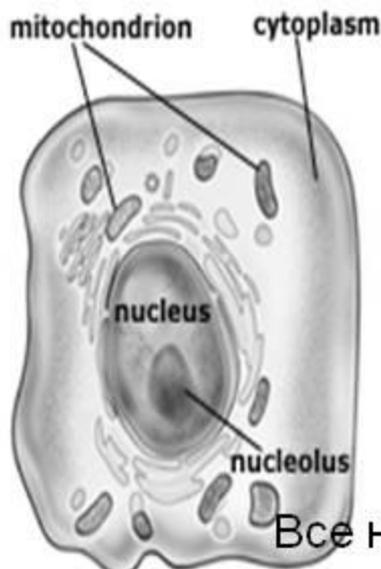
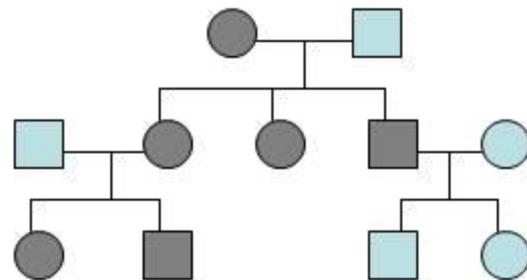
Митохондриальные заболевания



Электронно-микроскопическая фотография, показывающая митохондрии человека в поперечном сечении

— группа наследственных заболеваний, связанных с дефектами в функционировании митохондрий, приводящими к нарушениям энергетических функций в клетках человека.

Митохондриальные болезни передаются по материнской линии и затрагивают, мышцы, зрение, нервную систему



Все наши клеточные органеллы от мам, папы привносят только хромосомы



Митохондриальные болезни

Известно около 50 таких болезней

их клинике доминируют поражения ЦНС и мышечной ткани.

Симптомы типичными для митохондриальных заболеваний: мышечные боли, слабость и атрофия мускулатуры, непереносимость физических нагрузок, полинейропатия, судороги, отсутствие рефлексов, атрофия зрительного нерва, нейросенсорная тугоухость, мигрени, летаргические состояния, изменения психомоторного развития, олигофрения и деменция.

Выделяют 2 группы митохондриальных заболеваний

- 1) Наследственные синдромы, обусловленные мутациями генов, ответственных за митохондриальные белки
(синдром Барта, синдром Кернса-Сейра, синдром Пирсона, en:MELAS, en:MERRF и др.)
- 2) «Вторичные митохондриальные заболевания», включающие нарушение клеточного энергообмена как важное звено формирования патогенеза (болезни соединительной ткани, синдром хронической усталости, гликогеноз, кардиомиопатия, мигрень, печеночная недостаточность, панцитопения, а также гипопаратиреоз, диабет, рахит др.)

КОНЦЕПЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО БЛОКА

- ✘ Основа наследственных нарушений обмена метаболизма – концепция метаболического блока
- ✘ 1941-1944 – «один ген – один фермент – один признак» – Бидл - Тейтам

СОВРЕМЕННАЯ ТРАКТОВКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО БЛОКА

- ✘ Не все гены кодируют белки (кодируют тРНК, иРНК)
- ✘ Не все белки, кодируемые генами, - ферменты (некоторые белки кодируют синтез рецепторов, БАВ, т.е. развивается информационный блок)
- ✘ Синтез одного белка чаще кодируется не одним, а несколькими генами (нарушается синтез каталитических и якорных участков, переменных частей АТ)
- ✘ Гены в генотипах взаимодействуют, существует явление плейотропии – множественного действия генов.

ОБЩАЯ СХЕМА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО БЛОКА

- ✘ Генетический дефект
- ✘ Дефицит белка-фермента
- ✘ Нарушение биохимической реакции
- ✘ Избыток субстрата (который не утилизируется)
- ✘ Выделение субстрата из организма или его накопление (тезауризмозы)
- ✘ Избыток субстрата вовлекается в альтернативные пути превращения (образование продуктов, которых в норме нет или их мало)
- ✘ Нехватка конечных продуктов блокированного метаболического пути

Эволюция создала **антимутационные** механизмы

- Две цепи ДНК
- Десятки систем репарации ДНК
- Вырожденный генетический код
- Парность хромосом
- Несколько копий для самых важных генов
- Иммунную систему

Поэтому мутации происходят, но не так уж часто

Репарация ДНК

Репарацией называется процесс устранения повреждений нуклеотидной последовательности ДНК. Осуществляется особыми ферментными системами клетки (**ферменты репарации**).

В процессе восстановления структуры ДНК можно выделить следующие этапы:

- 1) **ДНК-репарирующие нуклеазы** распознают и удаляют поврежденный участок, в результате чего в цепи ДНК образуется разрыв;
- 2) **ДНК-полимераза** заполняет этот разрыв, копируя информацию со второй («хорошей») цепи;
- 3) **ДНК-лигаза** «сшивает» нуклеотиды, завершая репарацию.



- Главной функцией НК-клеток является уничтожение повреждённых или инфицированных клеток.

Натуральные киллеры являются частью системы врождённого иммунитета. Они поражают любые клетки, которые не имеют характерных «опознавательных знаков», свидетельствующих о том, что эти клетки принадлежат организму.

NK- клетки

- Естественные клетки-убийцы, составляют до 15% всех лимфоцитов крови
- Убивают и распознают опухолевые, инфицированные вирусом, трансплантированные и другие клетки без развития типичной иммунной реакции
- Реализуют первую линию противоопухолевой и противовирусной защиты
- Не имеют поверхностных детерминант, характерных для Т- и В-лимфоцитов, не имеют рецептора Т-лимфоцитов
- В типичных NK-клетках экспрессируются дифференцировочные Ag CD2, CD7, CD56 и CD 16 (рецептор Fc-фрагмента IgG)
- NK-клетки, располагая рецептором IgG (CD 16), способны также взаимодействовать с клетками, окружёнными молекулами IgG, и уничтожать их
- Активность NK-клеток регулируется цитокинами. ИЛ-2 усиливают цитолитическую активность NK-клеток.

