



Генные болезни человека



*Лектор: доцент кафедры
медицинской биологии, к.м.н.
Бигуняк Татьяна Владимировна*

Актуальность темы. 5% детей рождаются с генетическими дефектами. Хромосомные заболевания наблюдаются у 1% новорожденных. Они являются причиной 45-50% множественных пороков развития, 36% случаев умственной отсталости, 50% бесплодия женщин и 10% бесплодия мужчин. Генных заболеваний насчитывают более 3500. Они составляют 8% всех аномалий развития человека.

Основные вопросы:

1. Наследственные заболевания, обусловленные дисбалансом хромосом.

1.1. Изменение количества аутосом (анэуплоидия).

1.2. Структурные изменения аутосом (хромосомные абберации).

1.3. Изменения количества половых хромосом.

2. Генные заболевания

3. Профилактика наследственных заболеваний

Генные (молекулярные) болезни – это наследственные болезни, которые возникают в результате генных мутаций.

Генные мутации – изменение структуры ДНК гена.

Виды генных мутаций: замены, вставки, выпадения, удвоения пар нуклеотидов. В результате нарушается строения белков.

Классификация генных заболеваний

1. *Нарушение обмена аминокислот:*

фенилкетонурия.

2. *Нарушение обмена углеводов:* **галактоземия,**

фруктоземия.

3. *Нарушение обмена липидов:*

семейная гиперхолестеринемия.

4. *Нарушения биосинтеза гормонов:*

адреногенитальный синдром.

5. *Нарушение обмена витаминов:* **нарушение**

всасывания витамина В₁₂.

6. *Нарушения синтеза гемоглобина:*

серповидно-клеточная анемия, таласемии.

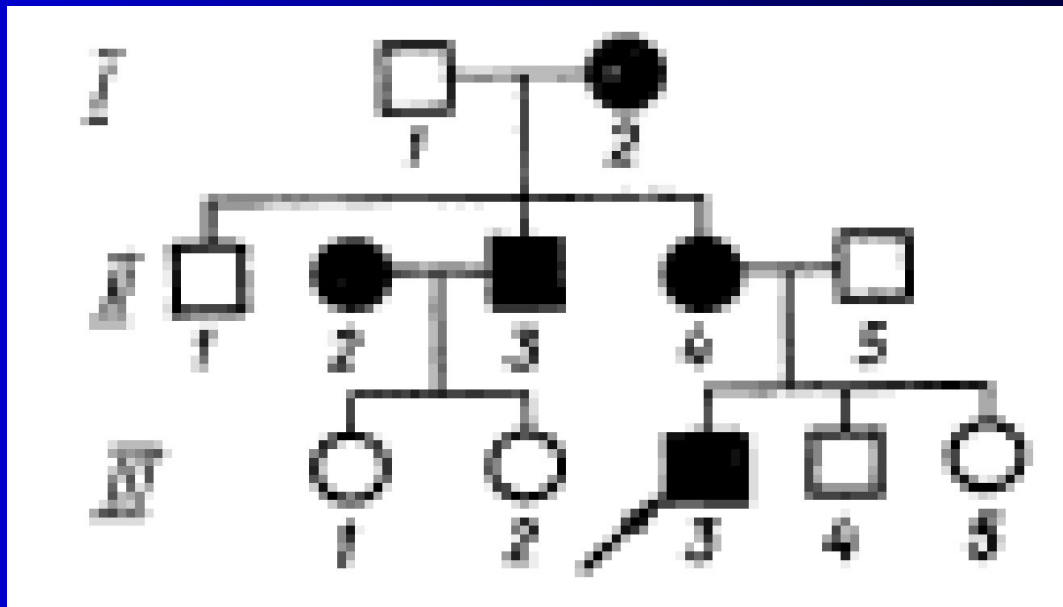
По типу наследования генные заболевания распределяют на группы:

- 1)аутосомно-доминантные**
- 2)Аутосомно-рецессивные**
- 3)X-сцепленные доминантные**
- 4)X-сцепленные рецессивные**
- 5)Y-сцепленные**

Для диагностики генных заболеваний используют биохимический, генеалогический методы генетики и метод амниоцентеза.

Аутосомно-доминантный тип:

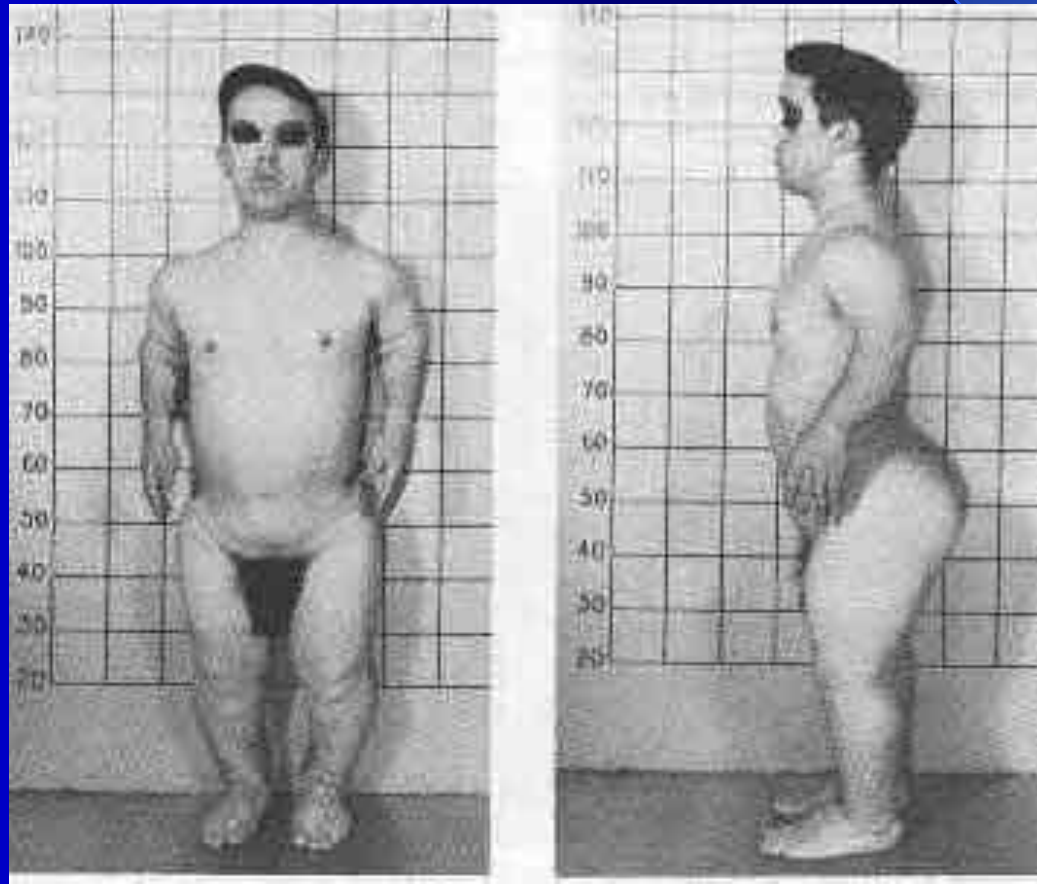
- 1) болеют одинаково мужчины и женщины;
- 2) признак наследуется по вертикали;
- 3) один или оба родителя больного ребенка больны.



Ахондроплазия – аутосомно-доминантное заболевание.

Частота: 1 : 100 000 новорожденных.

Причина – нарушение роста трубчатых костей. Основные проявления: карликовость с короткими конечностями, большой головой, нормальным туловищем, лордозом. Интеллект, как правило, нормальный. Репродуктивная способность не нарушена.



Брахидактилия - аутосомно-доминантное заболевание, которое проявляется короткими пальцами.

Частота: 1,5 : 100 000 новорожденных.

Причина – нарушения роста фаланг или метакарпальных (метатарзальных) костей.



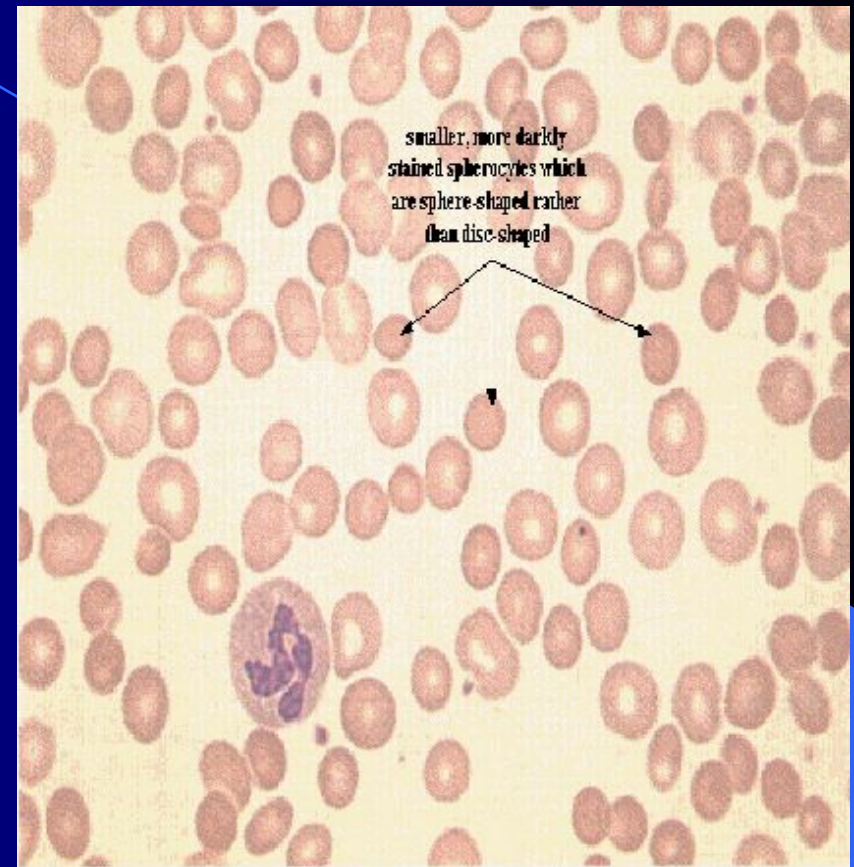
**Прогнатизм
мандибулярный
(прогения) - аутосомно-
доминантный признак.
Характеризуется
излишним развитием
нижней челюсти.
Отмечаются аномалии
прикуса, а в некоторых
случаях
преждевременное
разрушение нижних
моляров.**



**Наследственный
сфероцитоз (болезнь
Минковского-Шофара)
аутосомно-доминантное
заболевание.**

**Частота: 2,2:10 000
новорожденных.**

**Основные проявления:
уменьшение количества и
диаметра эритроцитов, их
сферическая форма. У
больных развивается
гемолитическая анемия,
увеличение печени и
селезенки.**

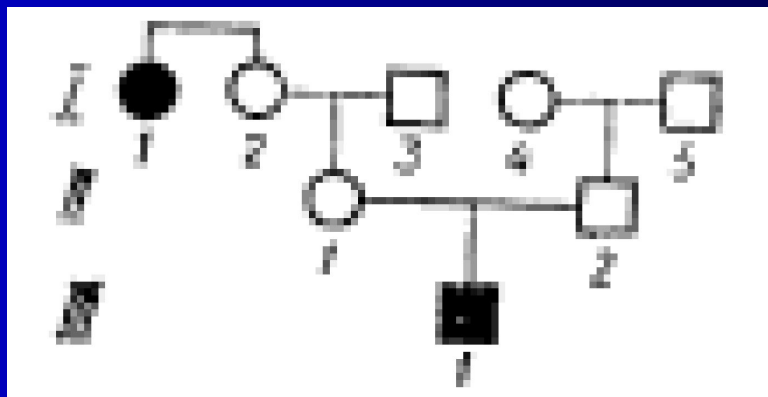


Прогерия (синдром Гетчинсона-Гилфорда) аутосомно-доминантное заболевание. *Клинические проявления:* прогрессирующее, быстрое старение организма с 5-6-летнего возраста. Больные умирают к 12 годам.



Аутосомно-рецессивный тип:

- 1) болеют одинаково мужчины и женщины;
- 2) признак наследуется по горизонтали;
- 3) родители больного ребенка могут быть здоровыми;
- 4) ген болезни проявляется только в гомозиготном состоянии (aa)



Альбинизм – аутосомно-рецессивное заболевание. Причина – отсутствие фермента тирозиназы, необходимого для синтеза меланина. Проявляется депигментацией кожи, волос, радужки глаз одинаково для всех рас.



Фенилкетонурия – аутосомно-рецессивное заболевание. Причина – недостаток фермента фенилаланин-4-монооксидазы. Частота: 1 : 20 000 новорожденных. Характерно увеличение фенилаланина в крови, судорги, задержка умственного развития, гипопигментация кожи, волос. Лечение состоит в выключении фенилаланина с пищи до 5-летнего возраста.



Галактоземия - аутосомно-рецессивное заболевание.
Причина – недостаток фермента галактозо-1-фосфатуридил-трансферазы, который расщепляет молочный сахар лактозу.
Симптомы заболевания проявляются в новорожденных после приема молока. **Характеризуется** увеличенной печенью, рвотой, поносами, умственной отсталостью. **Лечение** состоит в выключении молока из пищи.



Алкаптонурия – аутосомно-рецессивное заболевание

наследственное заболевание, обусловленное выпадением функций оксидазы гомогентизиновой кислоты и характеризующееся расстройством обмена тирозина и экскрецией с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты. Моча ребенка черного цвета. Постепенно чернеют (охроноз) щеки, склеры, нос, уши. Есть изменения суставов.

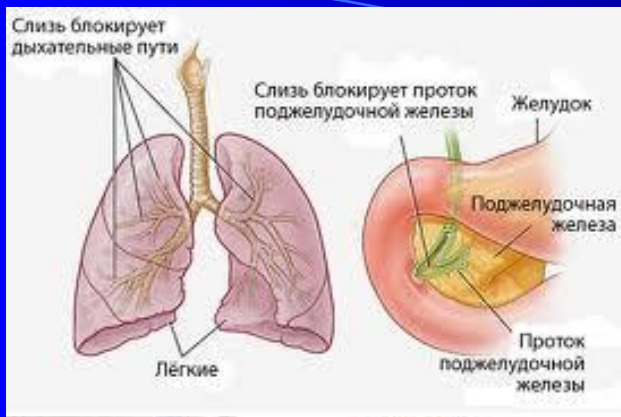
Диагностика: 1) потемнение мочи при добавлении щелочи; 2) при добавлении хлорида железа моча становится пурпурно-черного цвета; 3) реакция Бенедикта дает коричневый цвет с желтым осадком; 4) хроматография.

Лечение включает выключение животных продуктов (мясо, яйца, сыр), употребление витамина С.



Fig. 3: Comparison of Colour of Freshly Voided Urine and Urine after 24 Hours

Муковисцидоз - аутосомно-рецессивное заболевание



Причина – нарушение проникновения ионов хлора через мембраны эпителиальных клеток. *Вязкий секрет* слюнных желез, бронхов, поджелудочной железы, кишечника. Излишнее потовыделение

Частота: 1 : 2 500 новорожденных.

Клинические формы: 1) *смешанная* (поражение дыхательной и пищеварительной систем;

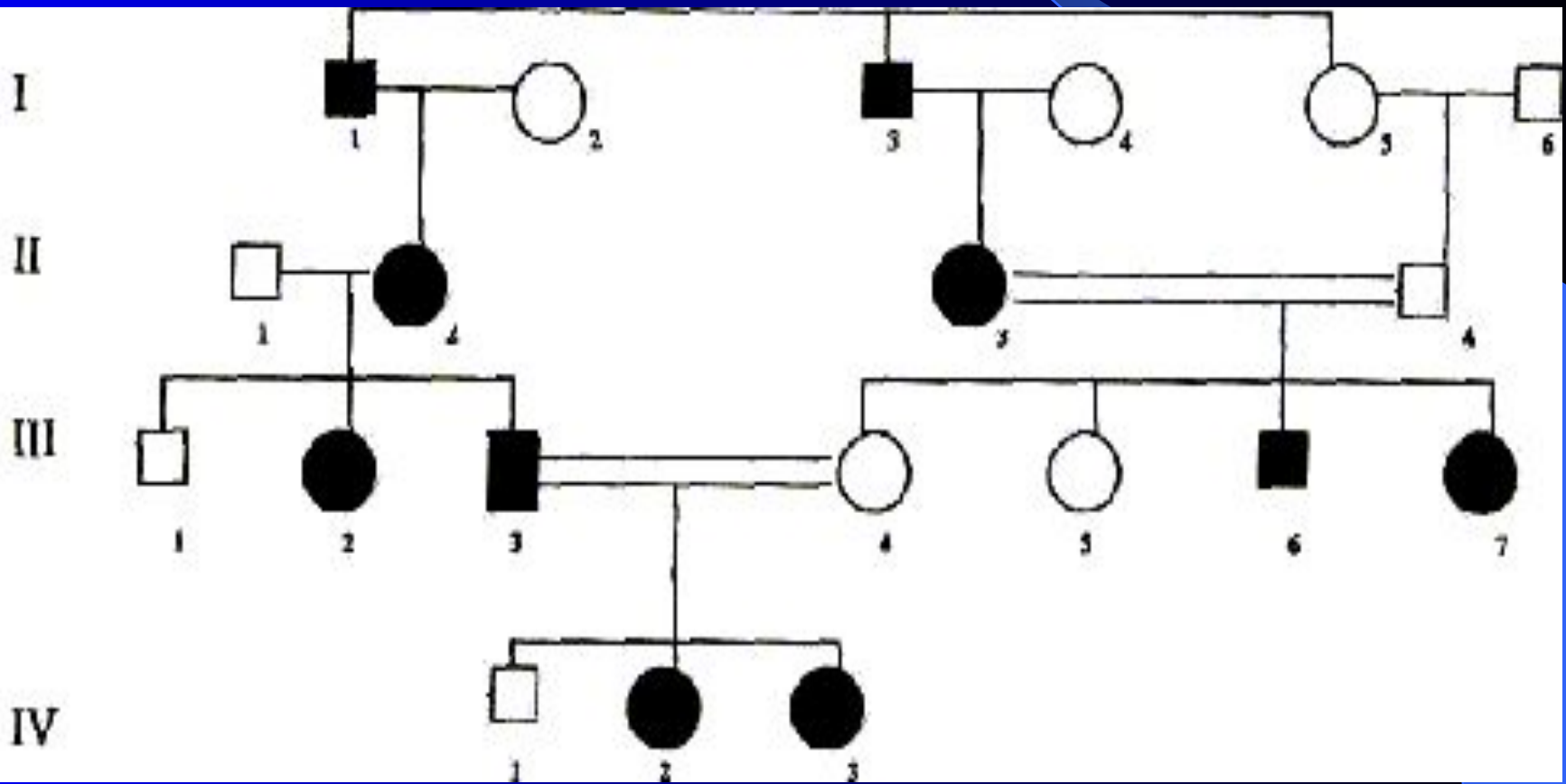
2) *легочная*; 3) *кишечная*; 4) *печеночная*; 5) *электролитная* (поражение поджелудочной железы).

Диагностика 1) *потова проба* (увеличение натрия хлорида в поте); 2) *наличие трипсина в кале*; 3) *ДНК-диагностика*.

Лечение включает ферменты поджелудочной железы, муколитики

X-сцепленный доминантный тип:

- 1) женщины болеют чаще, чем мужчины;
- 2) признак наследуется по вертикали;
- 3) отец передает признак всем дочерям.



Витамин D- резистентный рахит

**X-сцепленное
доминантное заболевание.
Причина – снижение
реабсорбции фосфатов в
почечных канальцах.
Характеризуется
гипофосфатемией,
искривлением длинных
трубчатых костей,
нечувствительностью к
лечению витамином D.**

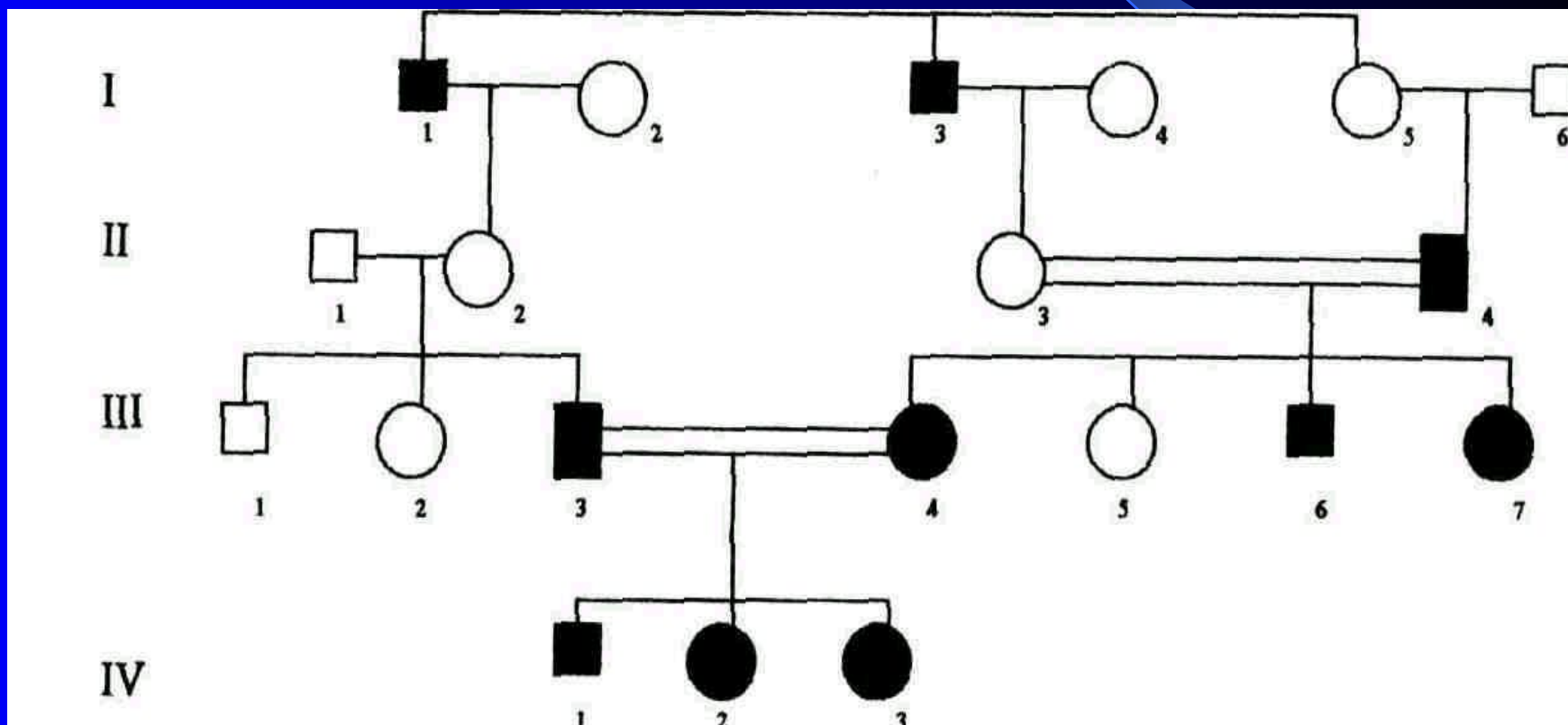




Гипоплазия эмали - X-сцепленный доминантный признак. Характеризуется коричневой эмалью зубов в связи с нарушением ее развития.

X-сцепленный рецессивный тип:

- 1) болят чаще мужчины;
- 2) мать передает признак сыновьям, а отец - дочкам.

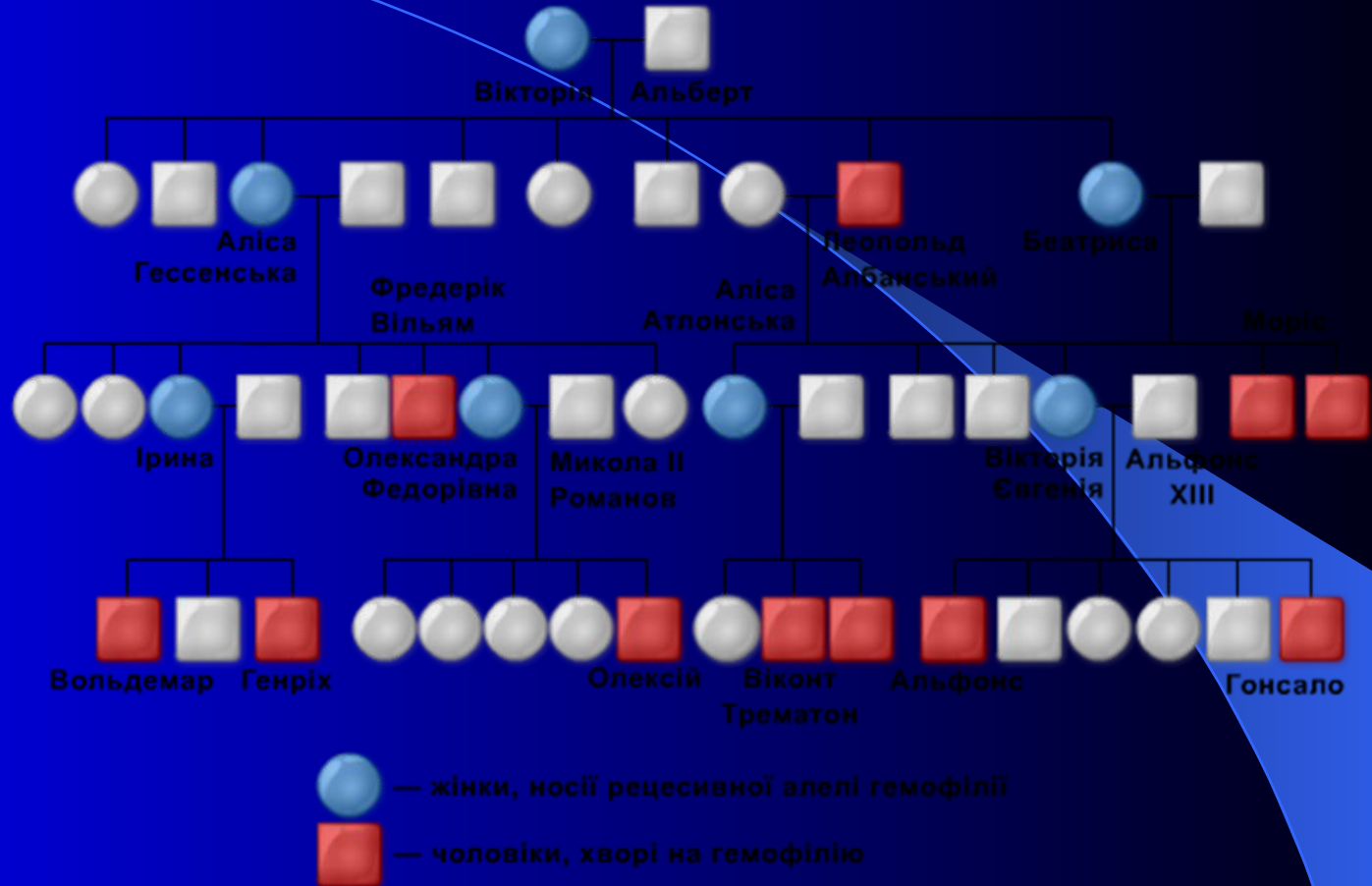




Гемофилия - X-сцепленное рецессивное заболевание. Частота: 1:2500 новорожденных. Характеризуется кровотечениями, гемартрозами (кровоизлияния в суставы). Причина – дефицит VIII или IX факторов свертывания крови.



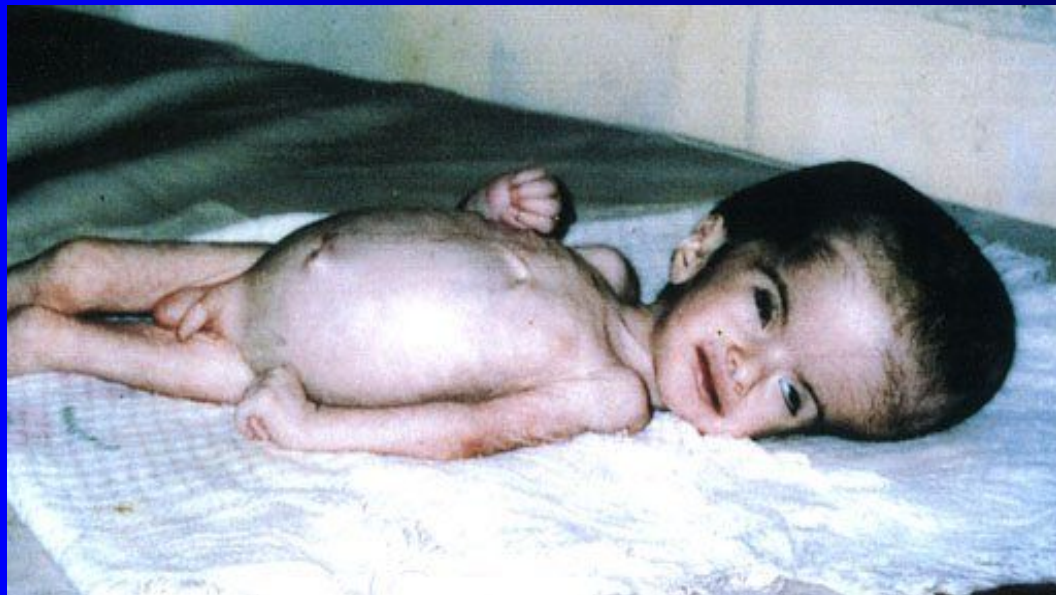
Гемофилия. Гемартрозы коленных суставов (а) и стоп (б)



Родословная королевы Виктории, где встречается гемофилия

Гидроцефалия - X-сцепленное рецессивное заболевание. Частота: 1 : 2000 новорожденных.

Причина – нарушение оттока спинномозговой жидкости. Характеризуется увеличением размеров головы, неврологическими расстройствами, умственной отсталостью.



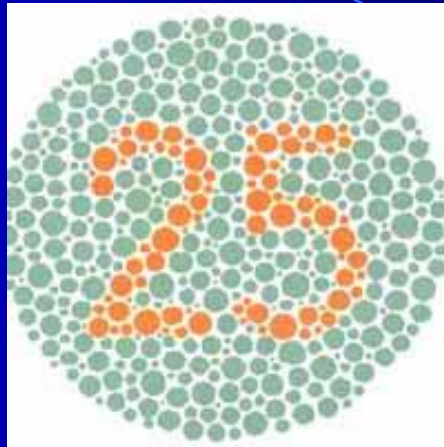
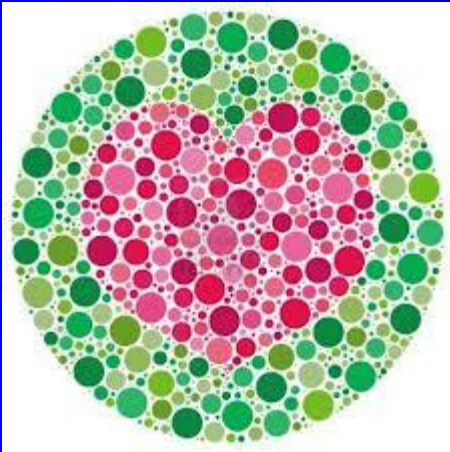
Дальтонизм

является одной из наиболее распространенных аномалий, которые наследуются рецессивно, сцепленно с X-хромосомой.

Характеризуется нарушением восприятия красного и зеленого цветов.

Принципы его наследования такие самые, как гемофилии.

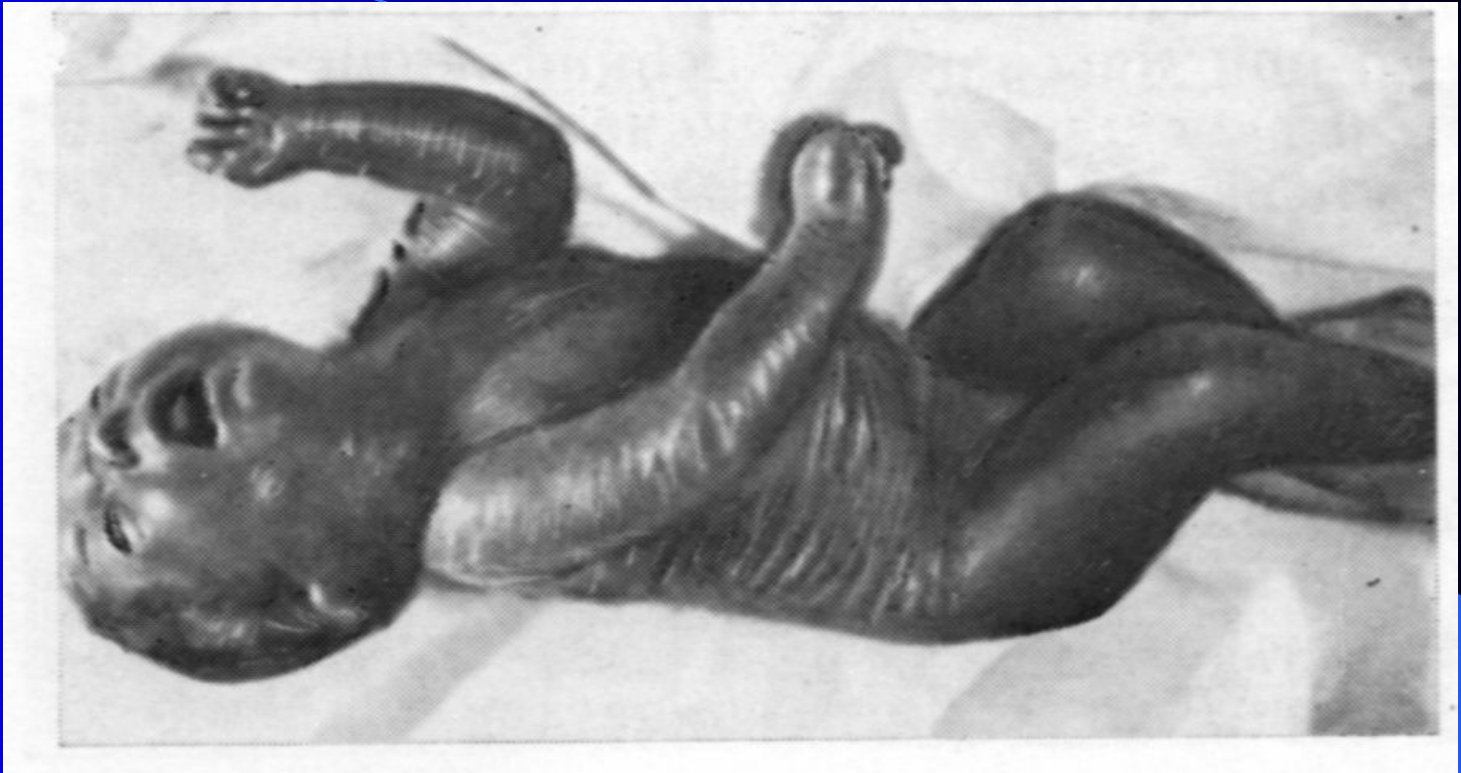
Дальтонизм



	X^N	y
X^N	$X^N X^N$	$X^N y$
X^n	$X^N X^n$	$X^n y$

N = норма

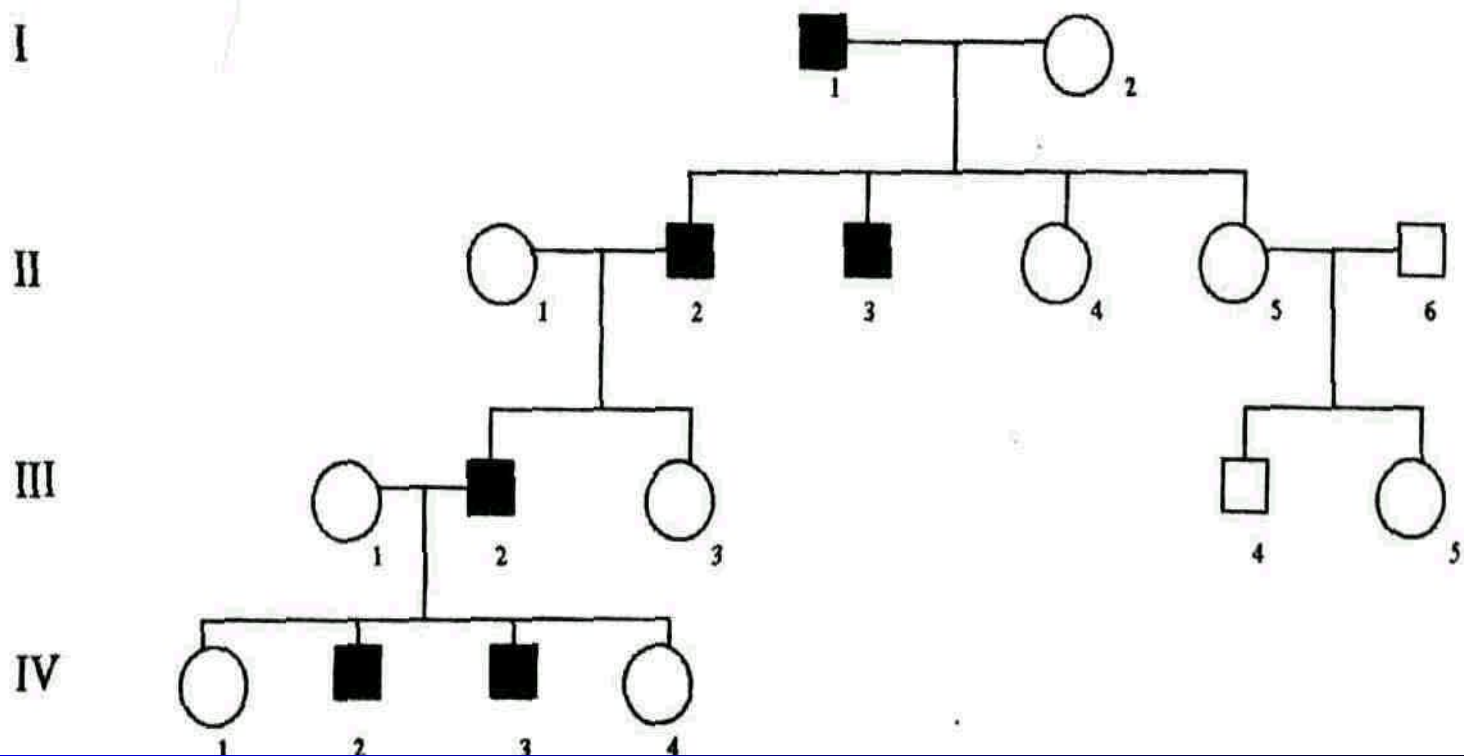
n = дальтонизм

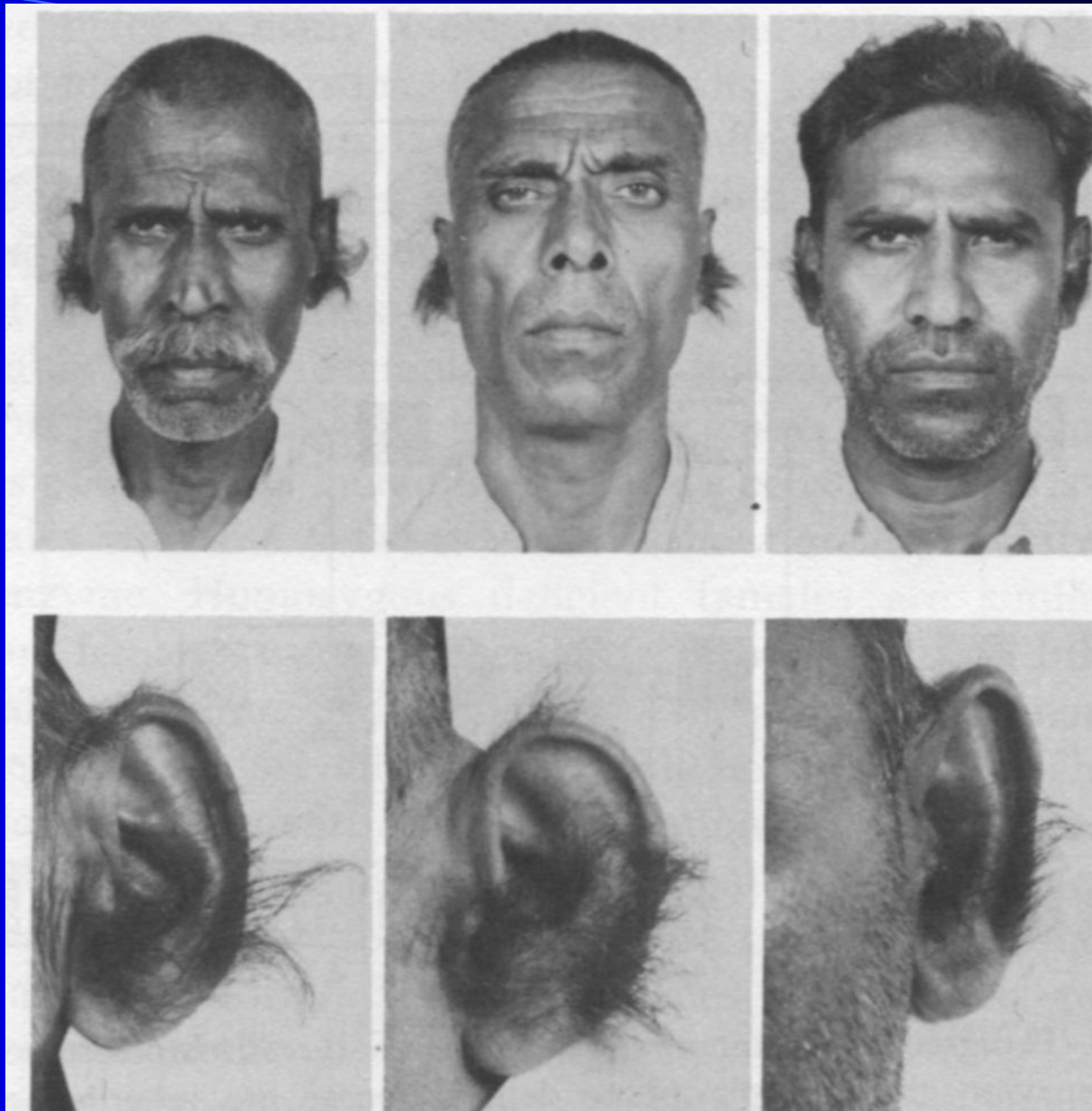


Ихтиоз - X-сцепленное рецессивное заболевание. Причина – дефицит фермента стерил-сульфатазы. Характеризуется усиленной кератинизацией кожи (“чешуя рыбы”).

Y-сцепленный тип:

- 1) болеют только мужчины;
- 2) отец передает признак всем сыновьям.





Гипертрихоз ушных раковин - Y-сцепленный признак

Сравнение аутосомных и сцепленных с полом генных заболеваний

Аутосомные заболевания

- 1. Возникают после генной мутации в аутосомах.**
- 2. Мутантные гены бывают доминантные или рецессивные.**
- 3. Встречаются одинаково у мужчин и женщин.**
- 4. Больные гомозиготные по рецессивным генам; гомозиготные или гетерозиготные по доминантным генам.**

Сцепленные с полом заболевания

- 1. Возникают после генной мутации половых хромосомах.**
- 2. Мутантные гены чаще рецессивные.**
- 3. Встречаются чаще у мужчин.**
- 4. Больные женщины гомозиготные по рецессивным генам и гомозиготные или гетерозиготные по доминантным генам X-хромосомы.**

Митохондриальные болезни

Каждая митохондрия имеет собственную ДНК кольцевой формы. В этой хромосоме (М-хромосома) содержится 16569 пар нуклеотидов.

Генные мутации в митохондриальной ДНК наблюдаются при наследственной атрофии зрительного нерва Лебера, митохондриальных миопатиях, при прогрессирующих офтальмоплегиях, миокардиопатиях, атаксии-слепоте. Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток, сперматозоиды цитоплазмы почти не содержат.

Для митохондриального наследования характерны следующие признаки:

- 1) болезнь передается только от матери детям;
- 2) болеют и девочки, и мальчики;
- 3) больной отец не передает заболевания ни дочерям, ни сыновьям.

Мультифакториальные болезни, или болезни с наследственной склонностью, обусловленные комбинацией генетических и негенетических факторов (внешняя среда).

Для реализации мультифакториальных болезней необходима не только соответствующая генетическая конституция индивида, но и фактор или комплекс факторов среды, которые сыграют роль пусковых моментов в формировании патологии.

К таким заболеваниям относятся: *атеросклероз, подагра, ревматизм, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, эпилепсия, язвенная болезнь желудка и 12-палой кишки, цирроз печени, сахарный диабет, бронхиальная астма, туберкулез, псориаз, шизофрения.*

Характерные признаки мультифакториальных болезней:

- 1) большой полиморфизм клинических форм и индивидуальных проявлений; существование переходных форм от здоровых людей к больным, от субклинических форм к тяжелому протеканию болезни;
- 2) высокая частота в популяции (сахарным диабетом страдает 5 % людей земного шара, аллергическими заболеваниями – свыше 10 %, шизофренией – 1 %, гипертонией – около 30 %);
- 3) несоответствие наследования законам Менделя;
- 4) разный возраст больных.

По наследственности передается *склонность к определенному заболеванию.*

Для некоторых клинических форм роль наследственного (семейного) фактора является решающей.

Степень риска для родственников больного зависит от *частоты болезни в популяции.*

Чем ближе степень родственности с больным у родственников, тем большая вероятность рождения у них больного ребенка.

В ряде случаев наблюдается неодинаковая частота патологии в зависимости от пола.

Например, *врожденная дисплазия тазобедренного сустава* (врождённая неполноценность сустава, обусловленная его неправильным развитием, которая может привести к подвывиху или вывиху головки бедренной кости — к «врождённому вывиху бедра») чаще встречается у девочек, а *пилоростеноз* — у мальчиков.

Болезни с наследственной предрасположенностью могут быть *моногенными* и *полигенными*.

Основу составляет полигенное наследование и часто *гетерозиготность*.

При полигенном наследовании признак обуславливают несколько неаллельных генов, но проявляются они в зависимости от условий среды.

При гетерозиготном носительстве патологический рецессивный ген в гетерозиготном состоянии не проявляется, но может проявиться при неблагоприятных условиях жизни.

Поскольку болезни с наследственной склонностью определяются объединением наследственных и внешних факторов, их относят к заболеваниям с *пенетрантностью*, которая в значительной мере зависит от условий среды.

Изменяя *условия среды*, можно значительно изменить проявление таких болезней и даже предупредить их.

Показания к медико-генетическому консультированию:

- 1) рождение ребенка с врожденным пороком развития;
- 2) установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье в широком смысле слова;
- 3) задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- 4) повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения;
- 5) близкородственные браки;
- 6) воздействие подозреваемых на тератогенность или известных тератогенов в первые 3 мес. беременности;
- 7) неблагоприятное протекание беременности.

Каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения (проспективно) и безусловно после рождения больного ребенка (ретроспективно).

Медико-генетическое консультирование

- это специализированный вид медицинской помощи, который является наиболее распространенным видом профилактики наследственных болезней. Суть его заключается в определении прогноза рождения ребенка с наследственной патологией, объяснении вероятности этого события консультирующимся и помощи семье в принятии решения о дальнейшем деторождении.

Показания к медико-генетическому консультированию:

- 1) рождение ребенка с врожденным пороком развития;
- 2) установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье в широком смысле слова;
- 3) задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- 4) повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения;
- 5) близкородственные браки;
- 6) воздействие подозреваемых на тератогенность или известных тератогенов в первые 3 мес. беременности;
- 7) неблагоприятное протекание беременности.

Каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения (проспективно) и безусловно после рождения больного ребенка (ретроспективно).

Основные задачи медико-генетического консультирования

- 1) постановка точного диагноза наследственного заболевания;
- 2) установление типа наследования заболевания в данной семье;
- 3) расчет риска повторения наследственного заболевания в семье;
- 4) определение способа профилактики;
- 5) объяснение тем, кто обратился за помощью, содержания собранной информации, медико-генетического прогноза и методов профилактики.

Основные задачи медико-генетического консультирования

- 1) постановка точного диагноза наследственного заболевания;
- 2) установление типа наследования заболевания в данной семье;
- 3) расчет риска повторения наследственного заболевания в семье;
- 4) определение способа профилактики;
- 5) объяснение тем, кто обратился за помощью, содержания собранной информации, медико-генетического прогноза и методов профилактики.

Современной основой профилактики наследственной патологии являются теоретические разработки в области генетики человека и медицины, которые позволили ПОНЯТЬ:

- 1) молекулярную природу наследственных болезней, механизмы и процессы их развития в пре и постнатальном# периоде;
- 2) закономерности сохранения мутаций (а иногда и распространения) в семьях и популяции;
- 3) процессы возникновения и становления мутаций в зародышевых и соматических клетках.



Спасибо за внимание!