

***Наследственные  
заболевания человека***

**Азербайджанский Медицинский Университет  
кафедра Медицинской биологии и генетики  
доцент Афлатун Полад оглы Азизов**

# **Обсуждаемые вопросы**

- **Генные болезни**
- **Хромосомные болезни**
  - **с структурными aberrациями**
  - **с численными aberrациями**
- **Митохондриальные заболевания**
- **Импринтинговые болезни**
- **Мультифакториальные болезни**

# *Генные болезни*

# ***Генные болезни***

- **Генные болезни(ГБ)- это большая группа заболеваний, возникающих в результате повреждения ДНК на уровне гена.**
- **Термин употребляется в отношении моногенных заболеваний, в отличие от более широкой группы наследственных заболеваний.**
- **Генные патологии обусловлены мутациями в структурных генах, осуществляющих свою функцию через синтез белков. Любая мутация гена ведет к изменению структуры или количества белка.**

# Генные болезни

- **Общая схема ГБ: мутантный аллель → измененный первичный продукт → цепь биохимических процессов в клетке → органы → организм.**
- **В результате мутации гена на молекулярном уровне возможны следующие варианты:**
- **синтез аномального белка;**
- **выработка избыточного количества генного продукта;**
- **отсутствие выработки первичного продукта;**
- **выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта.**

# **Генные болезни**

- Кроме молекулярного уровня в первичных звеньях, патогенез *ГБ* продолжается на клеточном уровне.
- При различных болезнях действием мутантного гена могут быть охвачены как отдельные структуры клетки — лизосомы, мембраны, митохондрии, пероксисомы, так и органы человека.
- Проявления *ГБ*, тяжесть и скорость их развития зависят от особенностей генотипа организма, возраста больного, условий внешней среды.

# Генные болезни

- Особенностью генных болезней является их гетерогенность.
- Одно и то же фенотипическое проявление *ГБ* может быть обусловлено мутациями в разных генах или разными мутациями внутри одного гена.
- Моногенные формы *ГБ* наследуются в соответствии с законами Менделя. По типу наследования они делятся на *АД*, *АР* и сцепленные с *X*- и *Y*-хромосомами.



# **Классификация генных заболеваний**

- **ГБ характеризуются нарушениями:**
- **аминокислотного обмена**
- **обмена углеводов**
- **липидного обмена**
- **пуринового и пиримидинового обмена**
- **обмена соединительной ткани**
- **циркулирующих белков**
- **обмена металлов**
- **всасывания в пищеварительном тракте**

# Серповидно-клеточная анемия

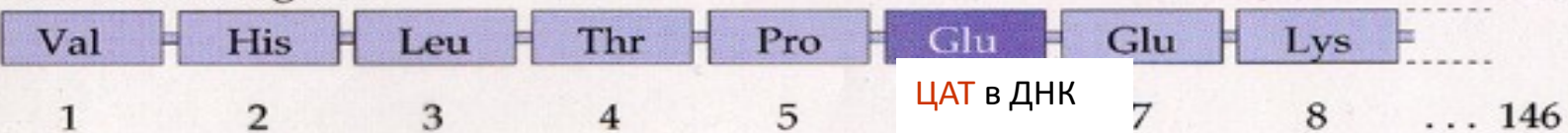
- Дефект гена **НВВ (11p15.5)**, происходит в результате *трансверсии (замены)* 2-го основания **T** в триплетах **СТТ** и **СТС** (*глутаминовая кислота*) на **A**.
- В результате образуются новые триплеты **САТ** и **САС**, кодирующие *валин*.
- **HbS** образуется в результате замены валина на глутаминовую кислоту в положении **6 b-цепи** молекулы нормального **HbA**.

# Серповидно-клеточная анемия

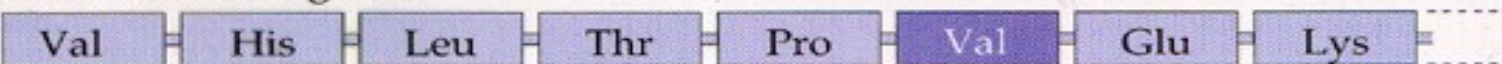
Замена пары нуклеотидов привела к замене аминокислоты в белке, т.е.изменилась первичная структура, что повлекло изменение вторичной, третичной и четвертичной и формы эритроцитов.



Normal hemoglobin



Sickle-cell hemoglobin



ГАА в РНК

ЦАТ в ДНК

ГУА в РНК

# Серповидно-клеточная анемия

- В венозном русле **HbS** полимеризуется с формированием длинных цепей, эритроциты становятся серповидными.
- Это сопровождается сильным плейотропным эффектом и вызывает увеличение вязкости крови; создается механическая преграда в мелких артериолах и капиллярах.
- Приводит к тканевой ишемии (с чем связаны болевые кризы), почечной недостаточности, повреждении нервной системы и суставов.

# ***Прогерия***

- Прогерия – один из редчайших генетических дефектов.
- При прогерии возникают изменения кожи и внутренних органов, которые обусловлены преждевременным старением организма.
- Классифицируют детскую прогерия – синдром Хатчинсона – Гилфорда и прогерия взрослых – синдром Вернера.

# Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- Причина детской прогерии – мутации гена **LMNA**, кодирующего **ламин А**.
- Ламины – белки, из которых выстроен особый слой оболочки клеточного ядра.
- В большинстве случаев прогерия встречается спорадически, в нескольких семьях зарегистрирована у сибсов, в том числе от кровнородственных браков.
- Это свидетельствует о возможности аутосомно-рецессивного типа наследования.

# Синдром Хатчинсона-Гилфорда



# **Синдром Хатчинсона-Гилфорда**

- В клетках кожи больных обнаружены нарушения репарации ДНК и клонирования фибробластов.
- Детская прогерия является врожденной, но у большинства больных клинические признаки проявляются обычно на 2-3 году жизни.
- Резко замедляется рост ребенка, отмечаются атрофические изменения дермы, подкожной клетчатки, особенно на лице, конечности. Кожа истончается, становится сухой и морщинистой.



# Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- Причина болезни мутации гена *LMNA*, кодирующего белка ламин А, локус который расположен на 1-ой хромосоме ***1q21.2LMNA***.
- Популяционная частота встречаемости синдрома составляет 1:250000.
- Средняя продолжительность жизни 13 лет. Большинство случаях возраст смерти колеблется в пределах от 7 до 27 лет .

# ***Синдром Вернера***

- **Синдром Вернера является тяжелым наследственным аутосомно – рецессивным соединительнотканным заболеванием.**
- **Признаки синдрома Вернера начинают проявляться в возрасте от 14-18 лет, больные доживают до 52-х лет.**
- **Однако, бывают случаи, когда заболевание начинает развиваться и значительно позже, после того, как происходит полное половое созревание.**

# ***Синдром Вернера***

- **Чаще всего о данного заболевания страдают именно мужчины, находящиеся в возрасте от 20-ти и до 30-ти лет**
- **Однако, на сегодняшний день не была определена связь между синдромом Вернера и другими признаками преждевременного старения кожи.**
- **Одновременно происходит поражение костной, эндокринной, нервной и других систем организма.**

# Синдром Вернера



WVS patient age 15 yrs



WVS patient age 49 yrs

# Синдром Вернера



# Синдром Вернера

- Прогерия, которая встречается у взрослых и связана мутацией гена ***8p12 - p11.2WRN (RECQL2)***.
- Делеции гена ***WRN*** приводит к различным наследственным дефектам фермента ***ATF- ацил геликазы***.
- При ***WRN*** ген ***RECQL2*** одновременно ***подвергнется делецию в различных сайтах*** в геноме родителей, который у них фенотипически не проявляется. Нарушается репликация и репарация ДНК в клетках соединительной ткани.

# ***Хромосомные болезни***

# Хромосомные болезни

- Хромосомные болезни наследственные заболевания, обусловленные изменением числа (*геномные мутации*) или структуры (*структурные aberrации*) хромосом.
- Хромосомные болезни возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей. Из поколения в поколение передаются не более 3—5 % из них.
- Хромосомными нарушениями обусловлены примерно 50 % спонтанных аборт и 7 % всех мёртворождений.



# **Хромосомные болезни**

- Известно более 700 заболеваний человека, вызванных изменением числа или структуры хромосом.
- Около 25 % приходится на аутосомные трисомии, 46 % — на патологию половых хромосом.
- К ним относятся болезни, обусловленные нарушением числа *аутосом, половых хромосом и полиплоидия* (3 или 4-х кратное увеличение числа аутосом и половых хромосом).

# ***Хромосомные болезни***

- Структурные аберрации при ХБ :
- Транслокации
- Делеции
- Инверсии
- Дупликации
- Изохромосома
- Возникновение кольцевых хромосом
- Структурные перестройки составляют 10,4 % от 700 ХБ. Среди хромосомных перестроек наиболее часто встречаются делеции и транслокации.

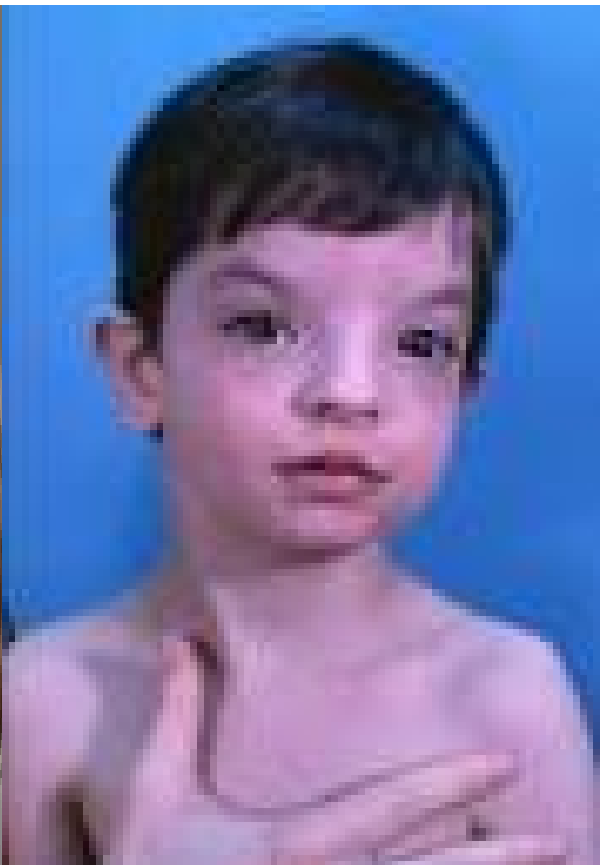
# Хромосомные болезни

- Были описаны синдромы, связанные с неполной трисомией (*dup.*) хромосомом **1q, 2p, 2q, 3p, 3q, 4p, 4q, 5p, 6q, 7q, 9p, 9q, 10q, 12p, 14q, 18q** и **22q**.
- Синдромы, связанные с неполной моносомией (*del.*) также описаны для хромосомом **4p, 5p, 9p, 11p, 13q, 18p, 18q, 21q** и **22q**.
- В связи с дефицитом (*del.*) материала в хромосомах **18, 19, 20, 21** и **22** образуются кольцевые (*r*) хромосомы.

# ***Синдром Вольфа-Хиршхорна***

- Синдром Вольфа-Хиршхорна **(4p-)** обусловлен делецией короткого плеча хромосомы 4. Популяционная частота заболевания - 1 :100 000.
- Дети с синдромом Вольфа- Хиршхорна обычно рождаются у молодых родителей, со значительно сниженным весом (около 2000 г).
- Для таких детей характерна резкая задержка физического и психомоторного развития.

# *Синдром Вольфа-Хиршхорна*



# ***Синдром Вольфа-Хиршхорна***

- **Наблюдается умеренно выраженная микроцефалия, клювовидный нос.**
- **Ушные раковины низко расположены и деформированы.**
- **Значительно снижены реакции на внешние раздражения.**
- **Отмечаются судорожные припадки, гипотония мышц, также расщелины верхней губы и нёба, деформации стоп, аномалии глазных яблок. Максимальный возраст 25 лет.**

# **Синдром Лежена**

- Синдром Лежена (**5p-**) обусловлен делецией короткого плеча хромосомы 5. Популяционная частота - 1:45 000.
- Для синдрома наиболее характерны специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье, лунообразное лицо.
- Наблюдается мышечная гипотония, умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия, низко расположенные, иногда деформированные ушные раковины, эпикант.

# Синдром Лежена





# ***Синдром Лежена***

- **Наблюдаются атрофия зрительного нерва и очаги депигментации сетчатки. Как правило, выявляются пороки сердца.**
- **«Кошачий крик» обусловлен изменениями гортани: сужением, мягкостью хрящей, отеком слизистой оболочки и уменьшением надгортанника.**
- **Продолжительность жизни у больных с этим синдромом значительно снижена, только около 14% из них переживают возраст 10 лет, менее 1%- до 35 лет.**

# *Синдром Шерешевского-Тернера*



# Синдром Шерешевского-Тернера

- В основе развития лежит структурная или количественная аномалия **X**-хромосомы.
- Более чем в 60% случаев наблюдается полная моносомия по **X**-хромосоме (кариотип **45,X0**).
- Около 20% случаев обусловлены структурными перестройками **X**-хромосомы: делецией короткого **delXp** и длинного **delXq** плеча, изохромосомой по длинному **iXq** или короткому **iXp** плечу.

# Синдром Шерешевского-Тернера

- Обусловлен также транслокацией – ***delXrX***, кольцевой и инвертированной ***X***-хромосомой – ***rXinvX***.
- В оставшихся 20% цитогенетических вариантах имеет место мозаицизм (***45,X0/46,XX***; ***45,X0/46,XY*** и др.).
- Примерно в 80 % случаев ***теряется отцовская X-хромосома***. Большая часть оставшихся 40 % мозаична (***45,X/46,XX*** или ***45,X/47,XXX***).
- Риск развития синдрома у плода никак не связан с возрастом матери.

# Синдром Шерешевского-Тернера

- Встречается с частотой 1/4000 рождений и является наиболее распространенной аномалией половых хромосом у женщин.
- 99 % беременностей с кариотипом плода **45,X** заканчиваются спонтанным абортом.
- Среди мозаичных пациентов фенотип может варьировать от типичного для синдрома Тернера до нормального.
- Делеция короткого плеча **X**-хромосомы играет важную роль в формировании фенотипа синдрома.

# ***X- трисомия***

- Нарушение обусловлено наличием дополнительной ***X - хромосомы***, является частным случаем анеуплоидии.
- В большинстве случаев девочки и женщины - носители дополнительной ***X-хромосомы (44+XXX)*** без заметных признаков патологии.
- При медицинских исследованиях 90 % трисомиков по ***X-хромосоме*** *остаются не выявленными.*

# **X- трисомия**

- Один из часто встречаемых форм анеуплоидии среди женщин.
- Женщины **X –трисомики** по физическому и умственному развитию выглядят вполне нормальными.
- Популяционная частота встречаемости составляет **13:10000**.
- Среди психически больных женщин этот показатель имеет довольно высокие значения - **11:1000**.

# ***X-трисомия***

- Больше 30% детей этих женщин рождаются здоровыми.
- Поскольку у них в гаметях одна добавочная X-хромосома, то в 70% случаев вероятно рождение девочек с X-трисомией и мальчиков с синдромом Клайнфельтера.
- Нарушения функции мозга обычно наблюдается в возрасте 35-40 лет.
- Изменения направлений биохимических реакций и состав генных продуктов приводят к активации и в дальнейшем ***экспрессии генов шизофрении.***



# *X-трисомия*



# ***Синдром Клайнфельтера***

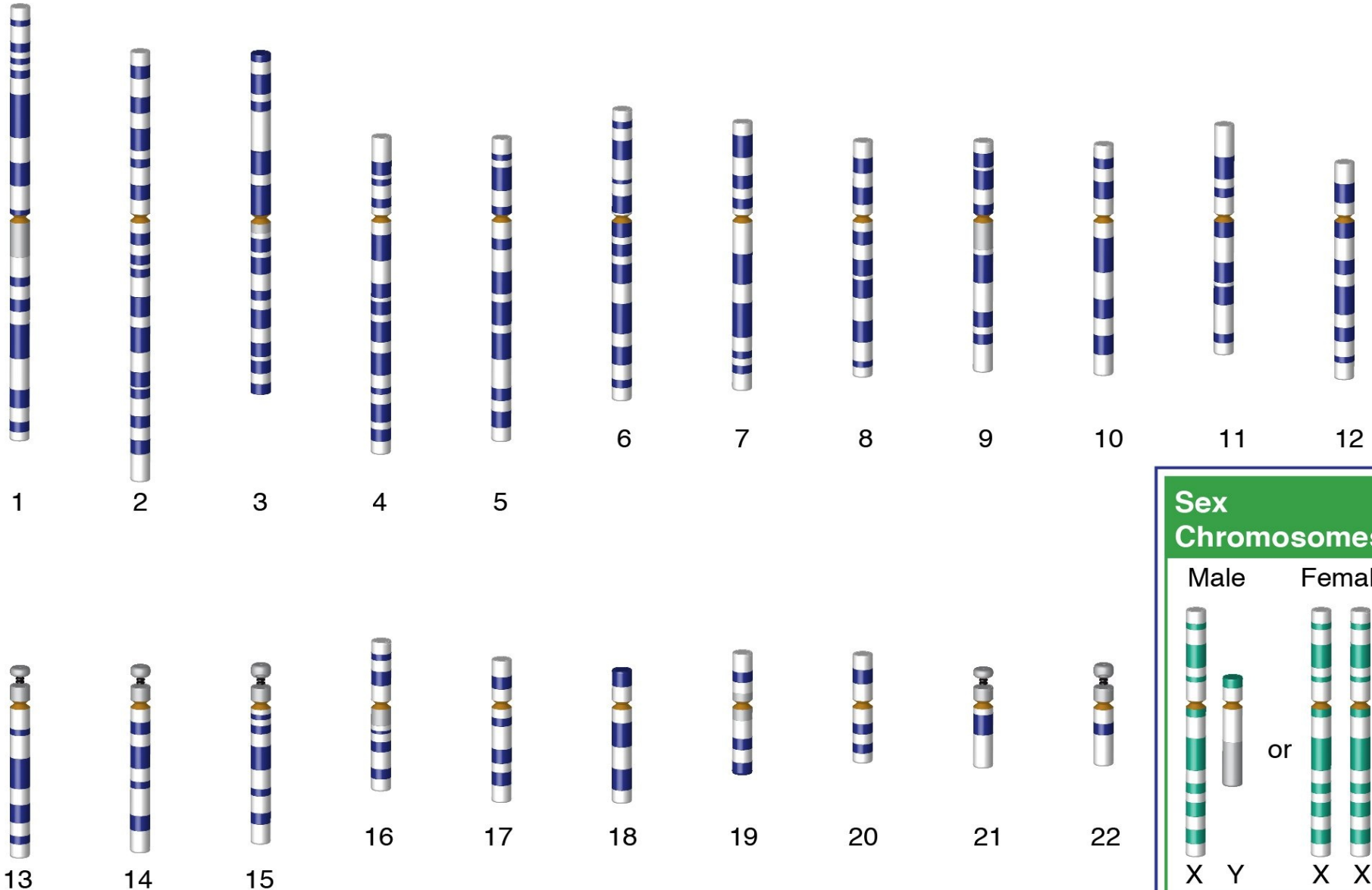
- Является крайне распространённой патологией и встречается в мужской популяции с частотой 0,2 %.
- На каждые 500 - 700 новорождённых мальчиков приходится 1 ребёнок с данной патологией.
- Синдром Клайнфельтера является самой частой формой мужского бесплодия, эректильной дисфункций, гипогонадизма и гинекомастии.

# ***Синдром Клайнфельтера***

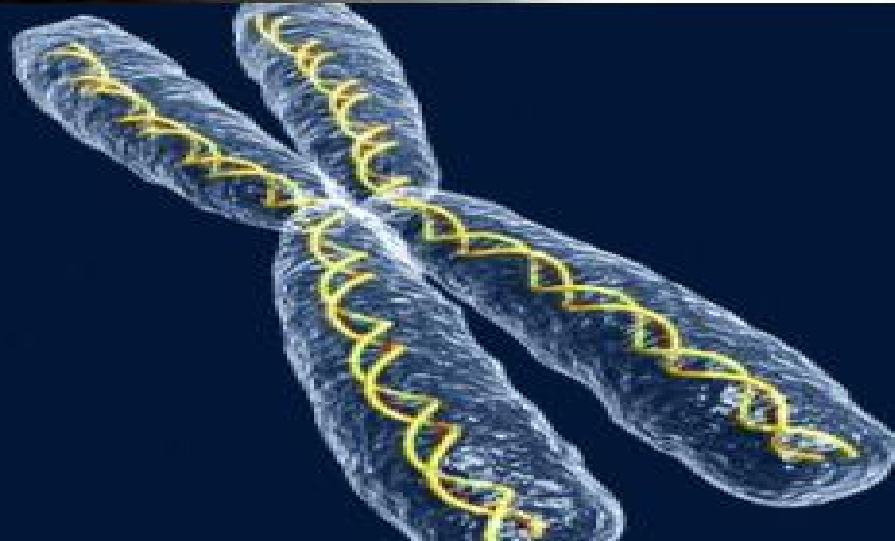
- Нарушение число хромосом обусловлено
- либо их нерасхождением при делении мейоза на ранней стадии развития зародышевых клеток;
- либо при митотическом делении клеток на начальных этапах развития эмбриона.
- Преобладает патология мейоза; в **2/3** случаев нерасхождение имеет место при **материнском овогенезе** и в **1/3** — при **отцовском сперматогенезе**.

# Синдром Клайнфельтера

## Autosomes



# Синдром Клайнфельтера



# Синдром Y-дисомия

- Этот синдром нельзя идентифицировать с синдромом Клайнфельтера.
- Эти синдромы относятся абсолютно разным клинико-цитогенетическим группам.
- Выявление лиц с этим синдромом носит чисто случайный характер.
- Физические и умственные показатели у лиц с синдромом **Y-дисомия**, как правило, в норме.
- В гормональном статусе, в строение и развитие половых органов отклонений нет.

# Синдром Y-дисомия

- Синдром дисомии по Y-хромосоме **(47, XYY)** встречается с частотой 1:1000 новорождённых мальчиков.
- Большинство мужчин с таким набором хромосом не отличаются от нормальных особей по физическому и умственному развитию, имеют рост немного выше среднего.
- Заметных отклонений ни в половом развитии, ни в гормональном статусе, ни в плодовитости у большинства **XYY** нет.

# Синдром Y-дисомии

- Мужчины, с **Y-дисомии** склонны к агрессивным и даже криминальным поступкам.
- Синдром дисомии по Y-хромосоме впервые описали А.А. Сандберг с соавторами в 1961 г., кариотип больных с заболеванием **47,XYУ**.
- Частота встречаемости синдрома среди новорожденных мальчиков составляет 1:840 и возрастает до 10 % (1:700 ) у высокорослых мужчин (выше 200 см).



# ***Синдром Y-дисомия***

- У большинства больных отмечается ускорение роста в детском возрасте.**
- Средний рост у взрослых мужчин составляет 186 см.**
- В большинстве случаев по физическому и умственному развитию больные не отличаются от нормальных индивидов.**
- Заметных отклонений в половой и в эндокринной сфере нет.**

# Синдром Патау

- **Трисомия 13 (47, 13+)** — хромосомное заболевание человека, которое характеризуется наличием в клетках дополнительной хромосомы 13.
- Встречается с частотой 1:7000-1:14000.
- Имеются два цитогенетических варианта: простая трисомия и робертсоновская транслокация.
- Другие цитогенетические варианты (мозаицизм, изохромосома, реципрокные и нереципрокные транслокации) обнаружены, но они встречаются крайне редко.

# Синдром Патау

- Клиническая и патологоанатомическая картины простых трисомных и транслокационных форм не различаются.
- Трисомия 13 в 75 % случаев обусловлено появлением дополнительной (полная) хромосомы 13.
- Между частотой возникновения синдрома *и возрастом матери прослеживается зависимость*, хотя и менее строгая, чем в случае синдрома Дауна.

# Синдром Патау

- 25 % случаев вследствие транслокации с вовлечением хромосом 13-й пары, в том числе 75 % случаев мутация *de novo*.
- В 25 % случаев транслокация с вовлечением хромосом 13-й пары имеет наследственный характер с возвратным риском 14 %.
- Соотношение полов при синдроме Патау близко к 1:1.
- Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (на 25 - 30 % ниже средних величин).

# Синдром Патау

*микроцефалия*



*отсутствие бровей*

*расщепление губы  
и (или) нёба*



*деформированные  
ушные раковины*



*полидактилия  
(лишние пальцы)*

*аномальные  
гениталии*

# ***Синдром Патау***

- **Дети с синдромом Патау рождаются тяжелыми врождёнными пороками, с массой тела ниже нормы (2500 г).**
- **Выявляются умеренная микроцефалия, нарушение развития отделов ЦНС, низкий скошенный лоб, суженные глазные щели.**
- **Деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и нёба, широкое основание носа, полидактилия, короткая шея, флексорное положение кистей.**

# ***Синдром Патау***

- У 80 % новорождённых встречаются пороки развития сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, транспозиции сосудов и др.
- Наблюдаются фиброкистозные изменения поджелудочной железы, добавочные селезёнки, эмбриональная пупочная грыжа.
- Почки увеличены, имеют кисты в корковом слое, выявляются пороки развития половых органов.
- Характерна задержка умственного развития.

# ***Синдром Патау***

- **В связи с тяжёлыми врождёнными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95 % до 1 года).**
- **Однако некоторые больные живут в течение нескольких лет.**
- **Более того, отмечаются тенденция увеличения продолжительности жизни больных синдромом Патау до 5 лет (около 15 % детей) и даже до 10 лет (2 -3 % детей).**
- **Оставшиеся в живых страдают глубокой идиотией.**



# Синдром Эдвардса

- Синдром Эдвардса (**47,18+**) — хромосомное заболевание, характеризуется комплексом множественных пороков развития и трисомией 18 хромосомы.
- Популяционная частота примерно 1:7000.
- Дети с трисомией 18 чаще рождаются у пожилых матерей, взаимосвязь с возрастом матери менее выражена, чем в случаях трисомии хромосомы 21 и 13.
- Для женщин старше 45 лет риск родить больного ребёнка составляет 0,7 %.
- Девочки с синдромом Эдвардса рождаются в три раза чаще мальчиков.

# **Синдром Эдвардса**

- Причиной заболевания является наличие дополнительной 18-й хромосомы в кариотипе зиготы.
- Лишняя хромосома обычно появляется до оплодотворения.
- Лишняя хромосома у гамет появляется в результате нерасхождения хромосом при мейозе, вследствие чего в половой клетке оказывается 24 хромосомы.
- При оплодотворении образуется зигота с трисомией.

# Синдром Эдвардса



# **Синдром Эдвардса**

- **В одном случае из десяти наблюдается мозаицизм . При трисомии 18 лишнюю хромосому несут не все клетки организма.**
- **Это говорит о том, что нерасхождение произошло на ранней стадии развития зародыша.**
- **Все клетки с трисомией — потомки неправильно поделившейся клетки зародыша.**

# **Синдром Эдвардса**

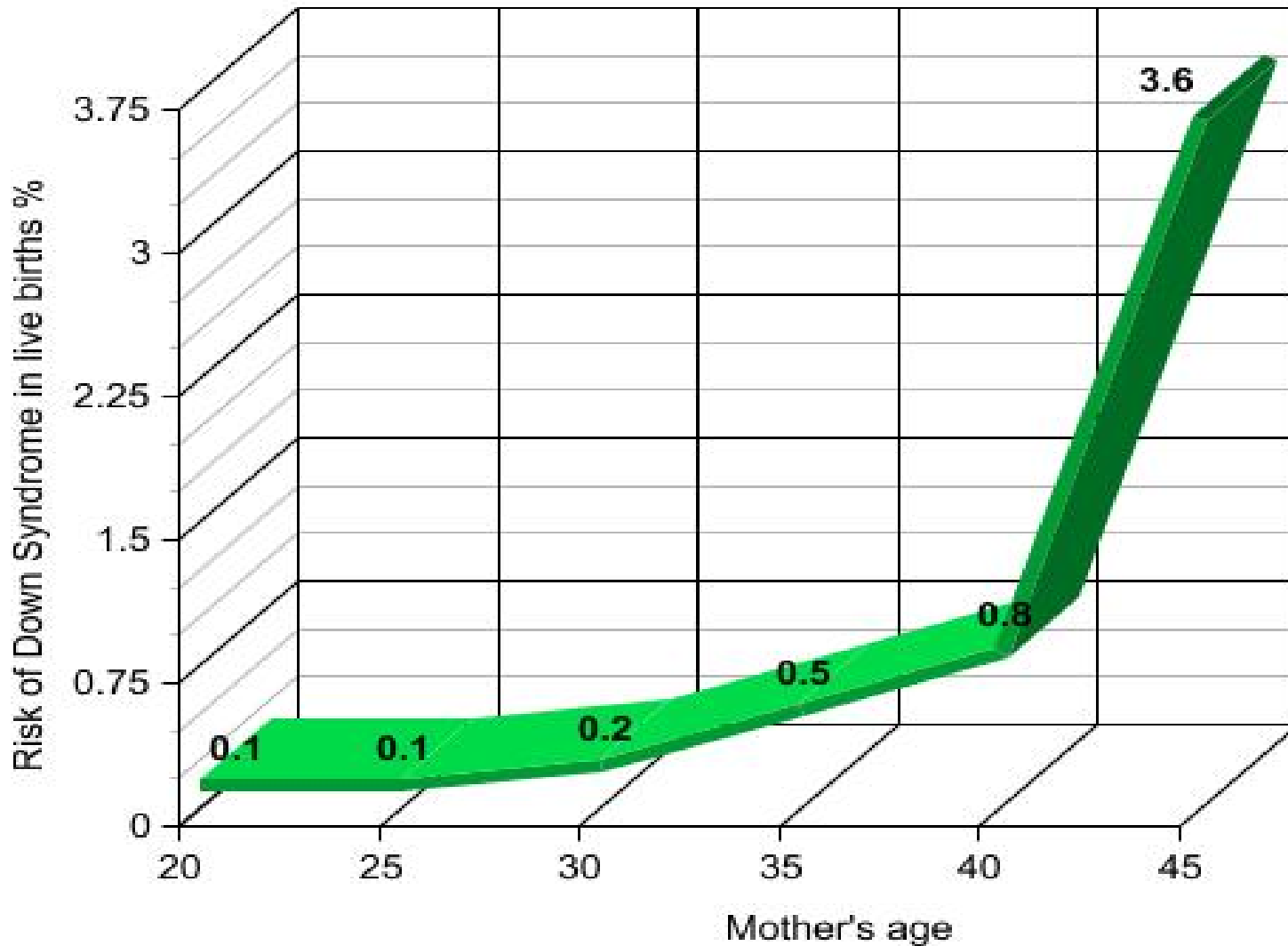
- **В 80 % случаев наблюдается аномальное развитие стопы: пятка резко выступает, свод провисает, большой палец утолщён и укорочен.**
- **Отмечаются пороки сердца и крупных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки, аплазии одной створки клапанов аорты и лёгочной артерии.**
- **У всех больных наблюдаются гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, выраженная умственная отсталость и снижение мышечного тонуса.**

# Синдром Дауна

- Характеризуется наличием **(47,21+)** дополнительных копий генетического материала 21-й хромосомы, либо целой хромосомы (трисомия), либо её участков (транслокации).
- Последствия сильно различаются в зависимости от количества дополнительного генетического материала, генетического окружения и чистой случайности.
- Риск рождения ребёнка с синдромом Дауна растёт с возрастом матери. Точная причина этого неизвестна, по-видимому, она связана с возрастом яйцеклеток матери.

# Синдром Дауна

Maternal age as effect on Trisomy 21



# Синдром Дауна



single palmer crease, short fifth finger that curves inward



widely separated first and second toes and increased skin creases





# Синдром Дауна

- Примерно в 91 % случаев возникает **ненаследственный вариант** синдрома - простая полная трисомия 21 хромосомы, **обусловленная нерасхождением хромосом во время мейоза.**
- Примерно у 5 % людей с синдромом Даун наблюдается **мозаицизм** (не все клетки содержат лишнюю хромосому).
- В остальных случаях синдром вызван спорадической или наследуемой транслокацией 21-й хромосомы.

# Синдром Дауна

- Фенотипически синдром проявляется под непосредственным влиянием продуктов гена с локусом **21q2.22**.
- Наблюдается необычная активация фермента **супероксиддисмутаза I**.
- Повторный риск рождения ребёнка с синдромом Даун у родителей с нормальным кариотипом составляет **около 1 %** при обычной трисомии у ребёнка.

# Синдром Дауна



# Синдром Дауна



# **Синдром Дауна**

- Синдром Дауна не является редкой патологией; в среднем наблюдается один случай на 700 родов.
- В данный момент благодаря пренатальной диагностике частота рождения детей с синдромом Дауна уменьшилась до 1 к 1100.
- У обоих полов аномалия встречается с одинаковой частотой.
- Встречается во всех этнических группах и среди всех экономических классов.

# ***Митохондриальные заболевания***

# Геном митохондрий

- Митохондрии содержат собственную ДНК, причем в каждой митохондрии человека обычно содержится **от 5 до 10 копий** кольцевой молекулы **мтДНК** и все митохондрии наследуются от матери.
- У человека каждая молекула **мтДНК** содержит **16569** пар оснований и содержит **37 генов** — **13** кодируют белки, **22** — гены тРНК, **2** — рРНК (по одному гену для **12S рРНК** и **16S рРНК**).





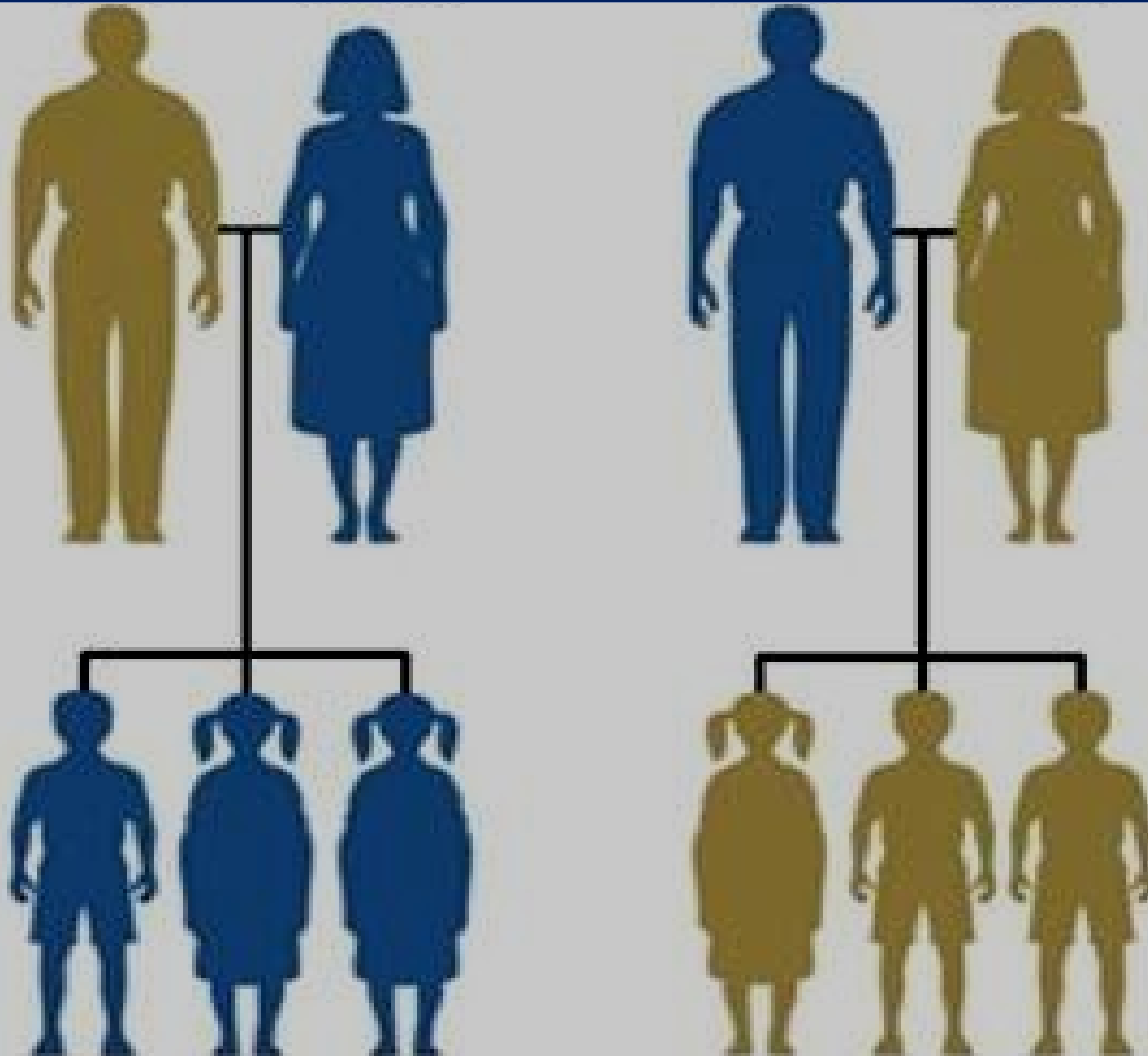
# Митохондриальные заболевания

- **МТЗ** группа наследственных заболеваний, связанных **с дефектами в функционировании митохондрий и нарушениями энергетических функций** в клетках человека.
- МТЗ обусловлены генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий, приводящими к нарушениям **тканевого дыхания**.

# Митохондриальные заболевания

- Они передаются **только по женской линии** к детям обоих полов, так как сперматозоиды передают зиготе **половину ядерного генома**, а яйцеклетка поставляет и **вторую половину генома и митохондрии**.
- Выделяют две группы **МТ** заболеваний:
- Яркие выраженные наследственные синдромы.
- Вторичные **МТЗ**, включающие нарушение клеточного энергообмена.

# Митохондриальные заболевания



# Митохондриальные заболевания

- **Первичные МТЗ** ярко выраженные синдромы, обусловленные мутациями генов, ответственные за МТ белки.
- **Вторичные МТЗ**, включающие нарушение клеточного энергообмена как важное звено формирования патогенез.
- **Вторичным МТЗ** относятся синдром хронической усталости, болезни соединительной ткани, диабет, рахит, кардиомиопатия, печёночная недостаточность.

# Митохондриальные заболевания

- Митохондрии наследуются иначе, чем ядерные гены. Копии кольцевой молекулы *мтДНК* и все митохондрии наследуются от матери.
- Когда митохондрия делится, копии *мтДНК* случайным образом распределяются между её потомками.
- Если только одна из исходных молекул *мтДНК* содержит мутацию, в результате случайного распределения такие мутантные молекулы могут накопиться в некоторых митохондриях.

# Митохондриальные заболевания

- **МТЗ** начинает проявляться, когда число митохондрий во многих клетках данной ткани приобретают мутантные копии ДНК.
- Мутации в **мтДНК** происходят намного чаще, чем в ядерной. **МТЗ** достаточно часто проявляются из-за спонтанных вновь возникающих мутаций.
- Иногда темп мутирования увеличивается из-за мутаций в ядерных генах, кодирующих ферменты, которые контролируют репликацию **мтДНК**.

# **Митохондриальные заболевания**

- **Эффекты *МТЗ* очень разнообразны. Из-за различного распределения дефектных митохондрий в разных органах мутация у одного человека может привести к заболеванию печени, а у другого — к заболеванию мозга.**
- **Величина проявления дефекта может быть большой или малой, и она может существенно изменяться, медленно нарастая во времени.**

# ***Митохондриальные заболевания***

- В общем случае ***МТЗ*** проявляются сильнее при локализации дефектных митохондрий ***в мышцах, мозге, нервной ткани,*** поскольку эти органы требуют больше всего энергии для выполнения функций.
- Несмотря на то, что протекание ***МТЗ*** сильно отличаются у разных пациентов, на основании общих симптомов и конкретных мутаций, вызывающих болезнь, выделено несколько основных классов этих заболеваний.



# Митохондриальные заболевания

- При *МТЗ* мутации способны вовлекать тРНК, рРНК или структурные гены.
- *МТЗ* могут выражаться биохимически как дефекты всей электронно-транспортной цепи или как дефекты отдельных ЭНЗИМОВ.
- *МТЗ* поражают множественные органы системы, но, часто поражаются органы с высокой метаболической активностью - мозг и скелетные мышцы.

# Митохондриальные заболевания

- Характерные признаки *МТЗ*:
- **Скелетные мышцы**: низкая толерантность к физической нагрузке, гипотония, проксимальная миопатия, включающая фациальные и фарингеальные мышцы.
- **Сердце**: нарушения сердечного ритма, гипертрофическая миокардиопатия.

# *Митохондриальные заболевания*

- **Центральная нервная система:** атрофия зрительного нерва, деменция, пигментная ретинопатия, инсультоподобные эпизоды, расстройства психики.
- **Периферическая нервная система:** аксональная нейропатия, нарушения двигательной функции кишечного тракта.
- **Эндокринная система:** диабет, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы.

# ***LHON*** - синдром Лебера

- Атрофия зрительного нерва Лебера , наследственная митохондриальная дегенерация ганглионарных клеток (***РСК***) сетчатки и их аксонов
- Приводит к острой или почти острой потере центрального зрения; это влияет преимущественно на молодых мужчин.
- ***LHON*** передается только по материнской линии,

# ***LHON - синдром Лебера***



**Зрительный нерв в норме**



**Атрофия зрительного нерва**

# ***LHON* - синдром Лебера**

- ***LHON***, как правило, связана с одной из трех патогенных ***мтДНК*** точечных мутаций.
- В результате происходит замена нуклеотидов в генах ***ND4*** в позиции ***11778 G→A***, ***ND1*** в позиции ***3460 G→A*** и ***ND6*** в позиции ***14484 T→C***, в комплексе I окислительного фосфорилирования цепочек в митохондриях.
- Мужчины не могут передать болезнь своему потомству.

***Импринтинговые  
болезни***

# Импринтинг

- Импринтинг - процесс, в ходе которого **модифицируются аллели родительских генов** в локусах хромосом отцовского и материнского происхождения.
- Обеспечивается **моноаллельный** характер экспрессии этих генов.
- Процесс также называют **геномной памятью**, а сами модифицированные гены называются **импринтированными генами**.



# Импринтинг

- В настоящее время в геноме человека предполагается наличие до 200 генов (*выделено около 70 генов*), связанных с геномной памятью.
- Импринтированные гены локализованы в локусах большинства аутосом - *1, 2, 3, 5, 7, 11, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 22* и локусах *X-хромосомы*.
- Механизмы геномной памяти связаны с эпигеномным воздействием на экспрессию импринтированных генов.

# Импринтинг

- Экспрессия определённых генов осуществляется **в зависимости** от того, от какого родителя поступили аллели.
- Наследование признаков, определяемых импринтируемыми генами, **происходит не по Менделю**.
- Импринтинг осуществляется посредством **метилирования ДНК в промоторах**, в результате чего транскрипция гена блокируется.
- Обычно импринтируемые гены **образуют кластеры** в геноме.

# Метилирование ДНК

- Это модификация молекулы ДНК **без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК**, что можно рассматривать как часть эпигенетической составляющей генома.
- При метилировании ДНК метильная группа присоединяется к цитозину в позиции С5 цитозинового кольца.
- Метилированный цитозин может затем окисляться особыми ферментами, что в конечном итоге приводит к его деметилированию обратно в цитозин.

# Метилирование ДНК

- В соматических клетках взрослого организма метилирование происходит в ***C-G-динуклеотидах***. Вне ***C-G- дуплетов*** метилирование встречается в эмбриональных стволовых клетках.
- Метилирование вне ***C-G-динуклеотидов*** является отличительной чертой ***плюрипотентных стволовых клеток***. Снижение ***C-G*** метилирования связано с нарушением способности к дифференцировке в энтодермальные линии клеток.

# **Импринтинговые болезни**

- С нарушениями процессов геномной памяти связаны болезни импринтинга и в зависимости от этиологической причины делятся на три класса:
- генного импринтинга - 58,3%
- хромосомного импринтинга - 31,7%
- ошибок импринтинга: микроделеции в промоторах импринтированных генов.
- У человека метилировано около 1 % геномной ДНК.

# Генный импринтинг

- При болезнях генного импринтинга наблюдается **моноаллельная экспрессия** в локусах хромосом одного из родителей. Причина - точковые мутации в генах.
- В зависимости от материнского и отцовского происхождения, **гены дифференцированно экспрессируются** и приводят к **специфическому метилированию цитозиновых оснований** в молекуле ДНК.

# Болезни генного импринтинга

- Эти мутации обуславливают развитие заболеваний, для которых большое значение имеют **характер наследования и происхождение** хромосом. К таким заболеваниям относятся:
- болезнь Гиршпрунга, обусловленная мутацией в гене **RET (10q11.2)**; чаще всего наследуется по **материнской линии**.
- нейрофиброматоз Реклингаузена (тип 2) - мутация в гене **SCH (22q12)**; наследуется по **материнской линии**.

# Болезни генного импринтинга

- синдром Ангельмана - делеция критического района, находящегося в **материнской** хромосоме **15 (15q11.2-q13)**.
- синдром Вильямса - проявляется более выраженной задержкой физического и умственного развития и микроцефалией, если делеция затрагивает **материнскую** хромосому **7 (7q11.23)**.
- синдром Лежена - проявляется более выражено, если делеция захватывает **отцовскую** хромосому **5 (5p15.3)**.
- синдром Прадера-Вилли - делеция критического района, находящегося в **отцовской** хромосоме **15 (15q11.2-q13)**.



# Синдром Ангельмана

- При синдроме происходит делеция по длинному плечу критического района **15q11.2-q13, материнской** хромосомы **15** . Обычно синдром вызывается спонтанным хромосомным дефектом, когда отсутствует большая смежная область из 3 - 4 миллионов пар оснований ДНК в области **15q11.2 - q13**.
- Причиной возникновения синдрома Ангельмана может являться мутация в гене **UBE3A**.

# *Синдром Ангельмана*



# Синдром Ангельмана



# ***Синдром Ангельмана***

- **Частота встречаемости от 1 : 10000 до 1 : 20000 живорождённых младенцев.**
- **Для неё характерны задержка психического развития, нарушения сна, припадки, хаотические движения (особенно рук), частый смех или улыбки.**
- **Генетический дефект, признаки которого проявляются в период 6-12 месяцев жизни.**
- **В 75 % проблемы с питанием, 80 % случаев эпилепсия, задержка речевого развития.**

- Для болезней хромосомного импринтинга характерна **однородительская дисомия (ОРД)** или наличие **двух копий хромосомы** либо отцовского, либо материнского происхождения.
- Эти термины указывают на наличие у диплоидного потомства **двух локусов, полученных от одного и того же родителя**, тогда как в норме наследуется только по одному локусу от каждого родителя.

# Однородительская дисомия

- **ОРД** - механизмы хромосомного импринтинга наличие в кариотипе двух хромосом одной пары, полученных от одного из родителей: **либо отца, либо матери**, а не двух родителей, как это происходит в норме.
- Известны три механизма формирования **ОРД**.
- **Первый механизм - комплементация гамет**, случайное слияние двух гамет с **разнонаправленной анеуплоидией** по одной и той же хромосоме.

# Однородительская дисомия

- **Второй механизм -коррекция трисомии до дисомии;** оплодотворение одной дисомной гаметой одной гаплоидной (нормальной) гаметой и формирование трисомной зиготы.
- В последующих делениях (дроблениях) зиготы **происходит элиминация** из нее хромосомы, находившейся в нормальной гамете.

# Однородительская дисомия

- Третий механизм - **коррекция моносомии до дисомии**, при оплодотворении нормальной и нулисомной гамет с формированием моносомной зиготы.
- В последующих делениях (дроблениях) зиготы происходит **дупликация в ней моносомной хромосомы**, находившейся в нормальной гамете.



# Однородительская дисомия

- неонатальный сахарный диабет - по длинному плечу **отцовской** хромосомы **6 (6q23-q24)**.
- синдром Сильвера-Рассела – по короткому плечу **материнской** хромосомы **7 (7qGRB10)**.
- синдром Беквитта-Видемана - по короткому плечу, частичная трисомия **отцовской** хромосомы **11 (11p15.5)**.

# Однородительская дисомия

- синдром Ангельмана- по длинному плечу, делеция в **материнской** хромосоме **15 (15q11.2-q13)**.
- синдром Прадера-Вилли - по длинному плечу, делеция в **отцовской** хромосоме **15 (15q11.2-q13)**.
- синдром Корнелии де Ланге - по длинному плечу хромосомы **3 (3q26)**, проявляется более выражено, если наследуется по **материнской** линии.

# ***Синдром Прадера-Вилли***

- Редкое наследственное заболевание, причиной которого является отсутствие отцовской копии участка хромосомы ***15q11.2-13.***
- В этом участке 15-ой хромосомы находятся гены, в регуляции которых задействован *геномный импринтинг.*
- Популяционная частота встречаемости 1 : 12 000-15 000 живорождённых младенцев.

# *Синдром Прадера-Вилли*



# Синдром Прадера-Вилли

- В 70-75% случаев причиной является делеция **локуса 15q11-13 отцовской** хромосомы.
- Около 25% случаев **обусловлено ОРД**, когда обе 15-ые хромосомы у пациента являются копиями **материнского** происхождения.
- Около 5% случаев связан с нарушением импринтинга: сбалансированной транслокации с точкой разрыва внутри участка **15q11-13**.

# *Синдром Прадера-Вилли*



# Синдром Прадера-Вилли

- Оплодотворение диплоидной по хромосоме 15 яйцеклетки нулисомным по хромосоме 15 сперматозоидом (**комплементация гамет**) ведет к синдрому Прадера-Вилли.
- Выявлены трисомии по материнской хромосоме 15 при пренатальных исследованиях ворсин хориона.
- После рождения у детей наблюдался синдром Прадера-Вилли (**коррекция трисомии до дисомии**), подтвержденный анализом ДНК материнского происхождения.

# ***Мультифакториальные болезни***



# Мультифакториальные болезни

- Мультифакториальные болезни (**МФБ**) с наследованием предрасположенности были выделены **из группы генных болезней** благодаря широким генетико-эпидемиологическим исследованиям в разных популяциях.
- Для **МФБ** **характерно наследование предрасположенности**, зависящей от значительного числа генов с суммарным эффектом **ГК (генетическая компонента)** и от факторов внешней среды **СК (средовая компонента)**.

# Мультифакториальные болезни

- **ГК, представляющие полигенные системы предрасположенности (ПСП), могут быть в виде двух вариантов:**
  - **с пороговым действием;**
  - **без порогового действия.**
  - **ПСП без порогового действия** предполагают, когда результат действия увеличивается количественно при накоплении патологических генов.

# Мультифакториальные болезни

- Для реализации **ПСП** с пороговым эффектом в болезнь обязательно наличие неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе психосоциальных.
- **МФБ** возникают и прогрессируют при условии, если суммарный эффект от действия **ГК** и **СК** компонентов предрасположенности превышает пороговое значение подверженности.

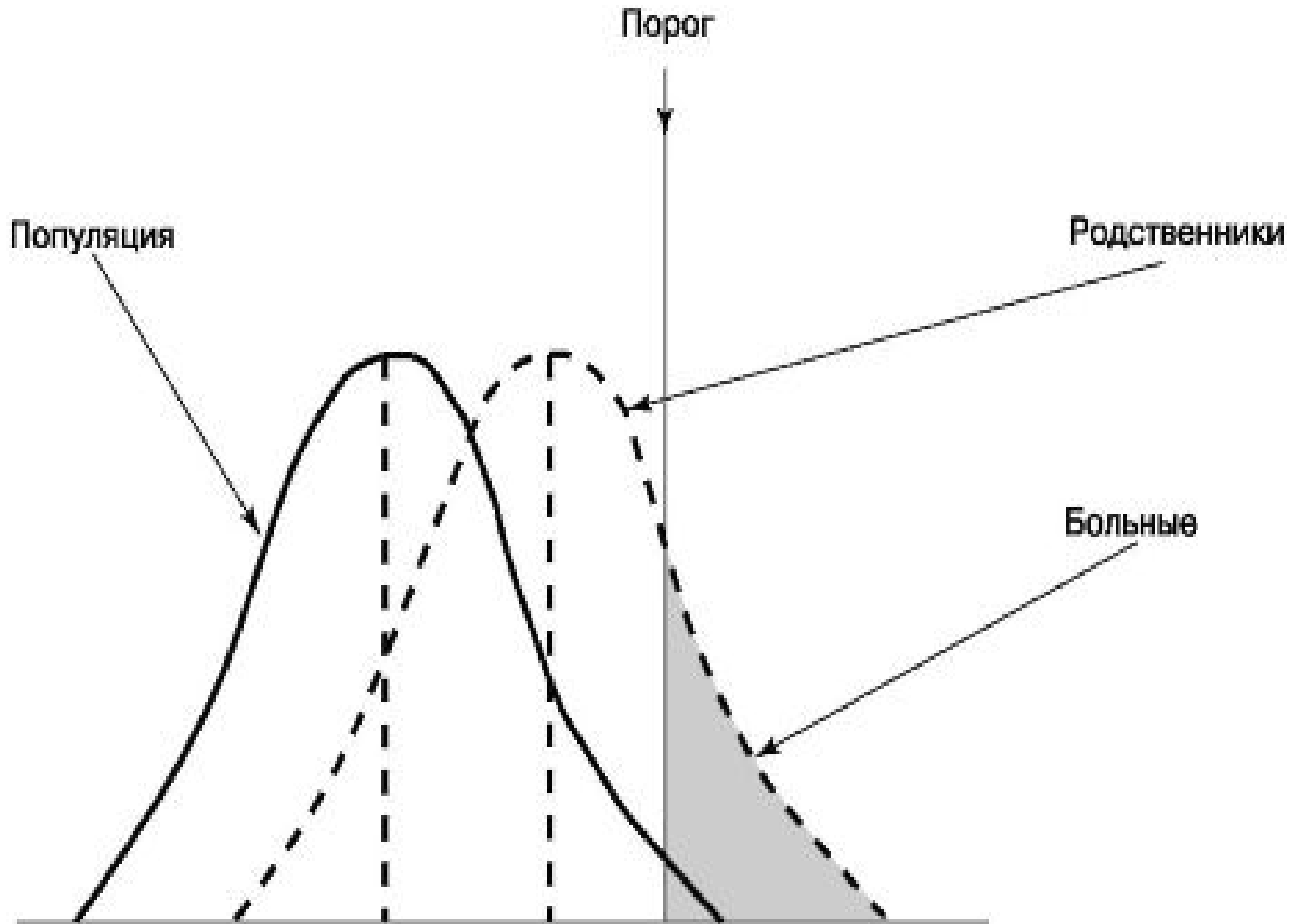
# **Мультифакториальные болезни**

- Положение порога на нормальной кривой предрасположенности определяется частотой заболевания в популяции.
- **ГК МФБ** может быть обусловлена суммарным действием комбинаций:
  - аллелей нескольких генов с незначительным влиянием каждого;
  - один ген является главным, остальные будут иметь модифицирующее влияние.

# **Мультифакториальные болезни**

- Средовой компонент (СК) также имеет сложный характер и представляется в виде нескольких компонентов, таких как систематические средовые факторы и случайные.
- Сложность генетических (ГК) и средовых (СК) компонентов предрасположенности к МФБ , а также их взаимодействия проявляется прежде всего **в выраженном клиническом полиморфизме** этой группы заболеваний .

# Мультифакториальные болезни



# **Мультифакториальные болезни**

- Соотносительная роль *ГК* и *СК* различна как для конкретной патологии, так и для каждого индивидуума.
- Величина предрасположенности может быть различна для индивидуумов мужского и женского пола.
- Она неповторима для индивидуумов разных конституциональных типов, биохимических, иммунологических характеристик.

# Мультифакториальные болезни

- Для реализации предложенного генотипа необходимо **определенное временное воздействие** средовых факторов.
- Развитие **ишемической болезни сердца - ИБС** у мужчин по прямому зависит от влияния **СК**, как высококалорийное питание с высоким содержанием животных жиров.
- **ИБС** также зависит от определенного способа приготовления пищи, низкой физической нагрузки, хронического стресса и курения.



# **Мультифакториальные болезни**

- **МФБ** при всем их разнообразии характеризуют следующие общие черты:
- **высокая частота популяции;**
- **несоответствие наследования простым менделевским моделям;**
- **выраженная внутригенная и межгенная генетическая гетерогенность;**
- **клинический полиморфизм;**
- **антиципация - утяжеление клиники в семье по поколениям (за счет СК и ГК).**

# ***Мультифакториальные болезни***

- В процессе эволюции человека среда его обитания постоянно менялась (климат, пища, жилище, одежда).
- Это способствовало формированию биологической природы современного человека как за счет изменения генотипов (мутаций), так и широкой нормы реакции.
- Мутации и широкий балансированный полиморфизм приводят к изменчивости на индивидуальном и популяционном уровнях.

# **Мультифакториальные болезни**

- В настоящее время современный человек достаточно хорошо приспособлен к своей среде обитания.
- В то же время для современного периода характерны стремительный темп и объем изменений окружающей среды.
- Повысился радиационный уровень, изменились среда обитания (отходы производства, транспорта, масштабная циркуляция вирусов и микроорганизмов), и характер питания (пищевые добавки, пестициды, *ГМП – гемо*).

# **Мультифакториальные болезни**

- **МФБ обусловлены мутантными аллелями или полиморфными системами, определяющими количественные варианты ответа.**
- **Характер распределения данных реакций в потомстве будет соответствовать моно или полигенным моделям наследования.**
- **Для проявления патологии необходимо воздействие конкретного средового фактора на данный индивид.**

# Мультифакториальные болезни

- **Пигментная ксеродерма - ХР МФБ**  
аутосомно-рецессивного типа, с высокой чувствительности кожи человека к действию солнечного света.
- Для заболевания характерно появление ожогов с последующим их изъязвлением и образованием новообразований под действием солнечного света.
- Развивается катаракта, неврологические нарушения, умственная отсталость.

# *Пигментная ксеродерма - ХР*



# Пигментная ксеродерма - ХР

- Молекулярно-генетический механизм **ХР** заключается в мутациях в локусах **P53, PRb, P161NK4a, PARF**, контролирующих процессы репарации ДНК (экзонуклеазы, эндонуклеазы, полимеразы, лигазы).
- Мутации нарушают процессы репарации ДНК после повреждения их УФЛ.
- Гены репарации ДНК **P53, PRb, P161NK4a, PARF** клонированы, и возможна прееклиническая и дородовая диагностика.

# Мультифакториальные болезни

- Распространенные иммунодефицитные состояния могут быть результатом нарушения функций клеточного (**Т-клетки**) и гуморального (**В-клетки**) иммунитетов.
- Они предрасполагают к бактериальным, вирусным и грибковым типам инфекций.
- Хорошо известны факты различной чувствительности людей при введении одних и тех же доз вакцин: **от отсутствия реакции на иммунизацию до клинического проявления инфекции.**



***СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ !***