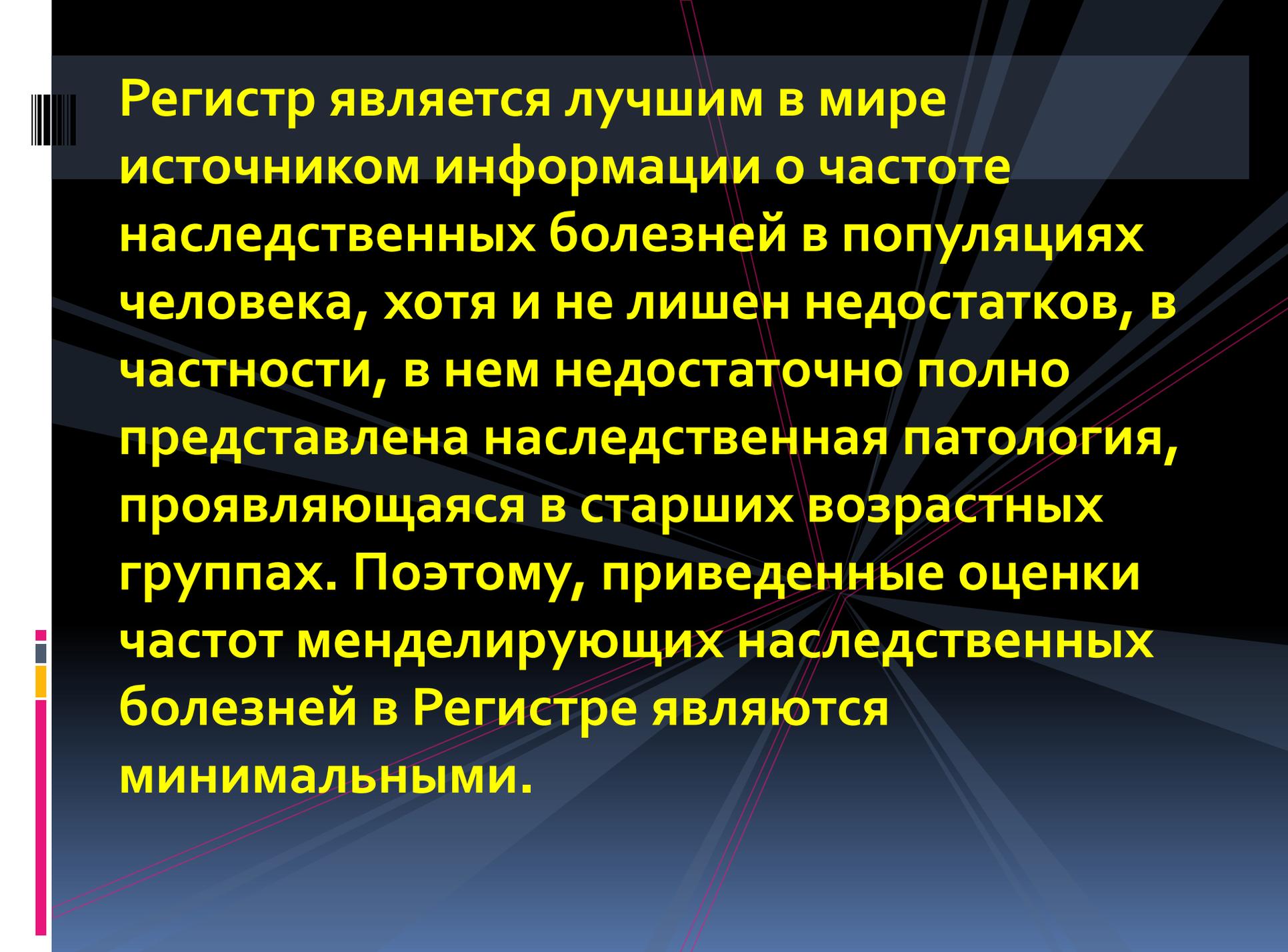


## **ЛЕКЦИЯ 2**

# ***ГРУЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА***

# Регистр врожденной патологии

- частота **аутосомно-доминантных** заболеваний составляет 1395,4 на 1 млн. новорожденных и составляет 0,14%; **аутосомно-рецессивных** – 1655,3 – 0,17%;
- **X-сцепленных рецессивных** – 532,4 – 0,05%; **хромосомных** – 1845,4 – 0,18% ;
- **частично наследственно обусловленных пороков развития** – 26584,2 – 2,66%.



Регистр является лучшим в мире источником информации о частоте наследственных болезней в популяциях человека, хотя и не лишен недостатков, в частности, в нем недостаточно полно представлена наследственная патология, проявляющаяся в старших возрастных группах. Поэтому, приведенные оценки частот менделирующих наследственных болезней в Регистре являются минимальными.

Собственно наследственная патология, которая включает менделирующую (аутосомно-доминантную, аутосомно-рецессивную, X-сцепленную рецессивную и хромосомную) патологию, встречается примерно у 4-х человек из 1000 новорожденных в течение примерно 35 лет жизни.

Значительно чаще у новорожденных выявляют врожденные пороки развития (ВПР), большинство из которых наследуются мультифакторно – примерно у 30 из 1000 новорожденных.

Данные о частоте наследственных болезней в популяции Британской Колумбии – не единственные в мировой литературе, впервые такие данные были получены еще в 1959 году Стивенсоном для Северной Ирландии.

Он использовал обзорный метод получения данных: одномоментно были получены данные о больных с предположительно наследственной патологией от всех практикующих врачей в популяции Северной Ирландии.

Эти данные до настоящего времени считаются спорными, так речь шла не о частоте патологии, а о распространенности, причем некоторые цифры были преувеличены, это касается аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных болезней.

# **Частота основных типов наследственных болезней на 1000 новорожденных по данным ряда источников**

<b>Категория заболевания</b>	<b>A.C. Stevenson (1959)</b>	<b>A. Johnes, W.Bodmer (1974)</b>	<b>C.Carter (1977)</b>	<b>J. Neel (1978)</b>	<b>UNSCEAR Report (1977)</b>	<b>UNSCEAR Report (1986)</b>
<b>АД</b>	<b>9,5</b>	<b>0,7</b>	<b>7,0</b>	<b>10,0</b>	<b>10,0</b>	<b>10,0</b>
<b>АР</b>	<b>2,1</b>	<b>2,5</b>	<b>2,1</b>	<b>1,0</b>	<b>1,1</b>	<b>2,5</b>
<b>Х-сцепл.</b>	<b>0,4</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

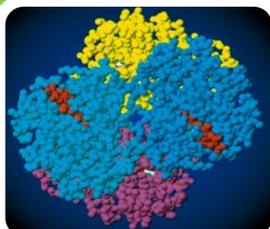
Согласно данным, представленным в этой таблице, наибольшим колебаниям подвержена оценка частоты аутосомно-доминантных болезней, которая, по данным разных авторов, различается больше, чем на порядок. Это связано с тем, что ряд признаков, например, таких, как семейная гиперхолестеринемия, взрослый тип поликистоза почек и некоторые другие, то ли включались, то ли нет в аутосомно-доминантные заболевания.

Пенетрантность этих признаков в терминах патологических состояний достаточно низкая, поэтому их включение в список регистрируемых доминантных состояний отражало точку зрения конкретного автора.

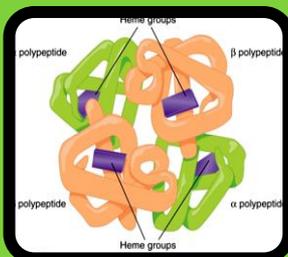
Частота аутосомно-рецессивных болезней колебалась, по данным разных источников, всего в 2 раза, что скорее связано с более строгими критериями отбора аутосомно-рецессивных заболеваний, а также тем, что среди них реже встречаются такие состояния, которые условно можно считать патологическими.

Оценка частоты X-сцепленных состояний практически не варьирует по причине, указанной выше.

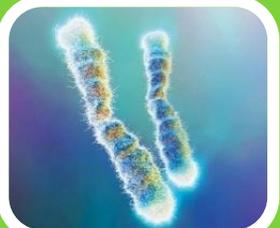
# Дифференциация медицинской генетики на отдельные дисциплины



**Молекулярная медицинская генетика** изучает патологические процессы на молекулярном уровне, начиная со структуры гена и ее изменений, и кончая взаимодействием продуктов генов друг с другом на молекулярном уровне.



**Биохимическая генетика** исследует природу наследственных болезней обмена веществ на уровне ферментов, ферментативных реакций и их продуктов.



**Цитогенетика** изучает с помощью специфических методов структуру хромосом человека и ее нарушения при хромосомных болезнях.



**Клиническая генетика** использует научные разработки в диагностике наследственных заболеваний, а также оказывает помощь больным с наследственной патологией, и прогнозирует риск возникновения наследственной патологии в семьях и в популяциях.



# ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ТИПЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- 
- **Наследственные заболевания человека** - патологические состояния, причиной которых является *изменение генетического материала.*

# Типы наследственных болезней

1. *Моногенные или менделирующие болезни;*
2. *Хромосомные болезни;*
3. *Митохондриальные болезни;*
4. *Геномный импринтинг или болезни импринтинга;*
5. *Мультифакторные болезни или болезни с наследственной предрасположенностью;*
6. *Заболевания, обусловленные преимущественно действием внешнесредовых факторов .*

# 1 тип - моногенные болезни

пример

- Ахондроплазия, заболевание, при котором происходит поражение скелета

пример

- синдром Марфана (поражение скелета, сердца, глаз)

пример

- наследственный панкреатит, муковисцидоз (системное поражение эндокринных желез, проявляющееся хроническим обструктивным бронхолегочным процессом и нарушением работы ЖКТ), фенилкетонурия, проявляющаяся умственной отсталостью и психическими расстройствами, аденоматозный полипоз толстой кишки, гемофилия и др.).

**Моногенные болезни** часто называют менделирующими, так как они наследуются согласно правилам Менделя.

а) *аутосомно-доминантное наследование*

(синдром Марфана, который проявляется системным поражением соединительной ткани, ген FBN1 картирован на 15 хромосоме; кифосколиоз, миопия высокой степени, расширение корня аорты);

б) *аутосомно-рецессивное наследование*

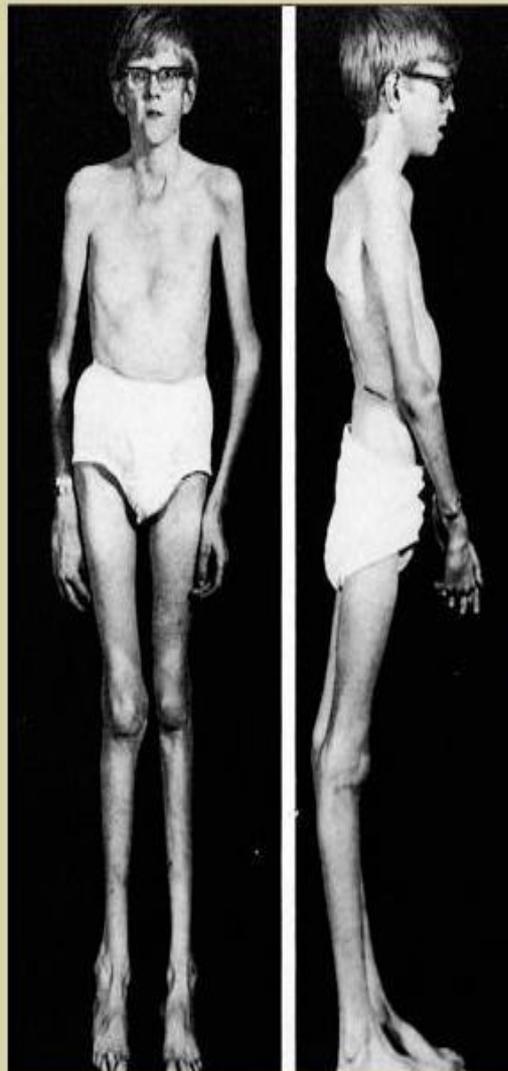
(фенилкетонурия);

в) *наследование, сцепленное с X-хромосомой*  
(гемофилия А, миопатия Дюшена, синдром ломкой хромосомы X);

г) *наследование, сцепленное с Y-хромосомой*  
(определенные формы азооспермии, пигментный ретинит, нарушение дифференцировки пола).

# Болезни с аутосомно-доминантным наследованием

Синдром Марфана — заболевание наследственного типа, при котором поражается соединительная ткань с вовлечением в процесс скелетно-мышечной системы и глаз. Установлено, что причиной патологии является мутация гена фибриллина FBN1. Заболевание полиморфно — может протекать с разной выраженностью клинической картины, и характеризуется появлением все новых типов мутации в генах.



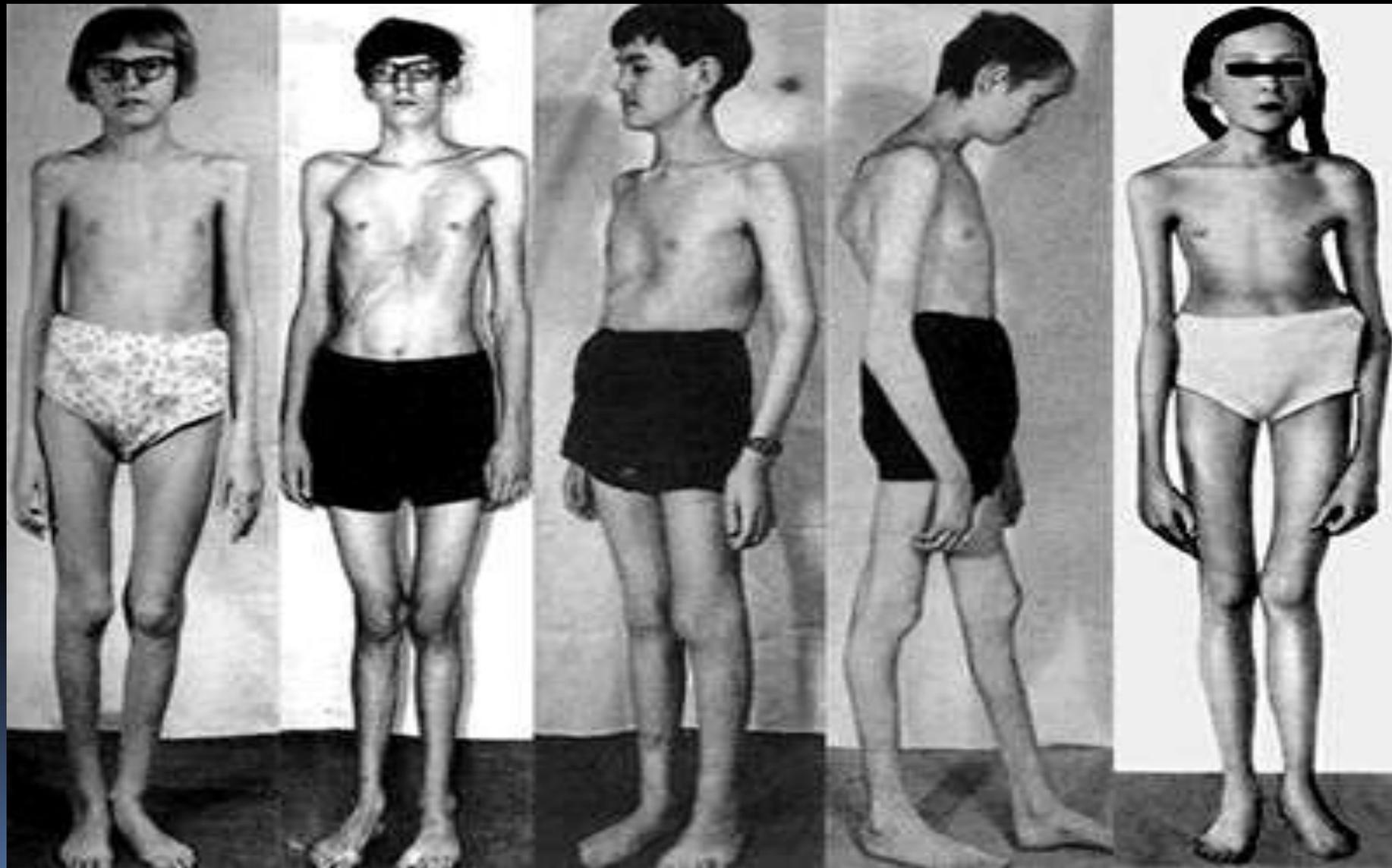
## Синдром Марфана



# Синдром Марфана

- Синдром Марфана получил своё название от фамилии французского педиатра А. Марфана, который впервые представил описание 5-летней девочки Габриель с необычными, непрерывно прогрессирующими аномалиями скелета, и дал патологии своё имя.
- Распространенность синдрома — 1 случай на 10000 человек. Риск рождения ребенка с синдромом Марфана повышается после достижения отцом возраста 35 лет и достигает 50% при наличии патологии у одного из родителей.
- Врожденная аномалия наследуется по аутосомно-доминантному типу. В ее основе лежит дефект важнейшего гена, отвечающего за синтез коллагена.
- Во время внутриутробного развития происходит нарушение формирования волокон соединительной ткани, утеря ими прочности, в результате чего волокна не способны выдерживать естественные нагрузки. Поэтому наибольшие атипичные изменения претерпевают крупные сосуды, клапаны сердца, связки глаза, твердое небо, скелет и мышцы.
- Без адекватной терапии продолжительность жизни людей с синдромом Марфана не более 40 лет. Терапия позволяет увеличить этот срок вдвое и более.

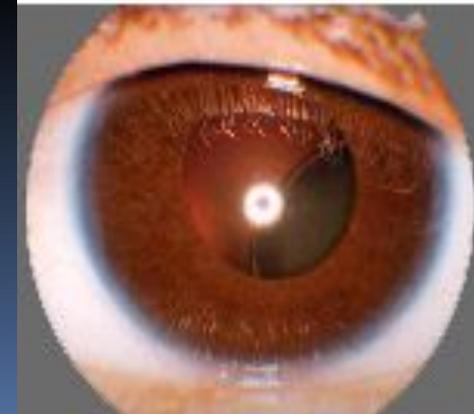
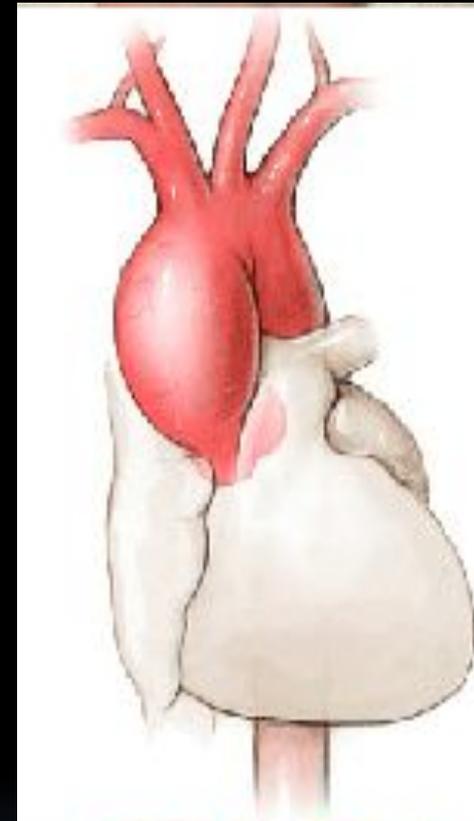
# Синдром Марфана



# Клинические признаки синдрома

## Марфана

- гиперподвижность суставов;
- аномалии строения тазобедренного сустава;
- кифоз, сколиоз;
- вывихи шейного сегмента позвоночника;
- деформация грудной клетки;
- плоскостопие;
- глубокая посадка глаз;
- уменьшенная нижняя челюсть, нарушение роста зубов;
- высокое нёбо;
- атрофические «растяжки» на коже;
- паховые грыжи, частые разрывы связок.
- дефекты ветвей легочной артерии, аорты (расширения, аневризмы, расслоения);
- пороки сердца (чаще — поражения клапанов);
- стенозы артерий.
- миопия, вывих хрусталика



# **Болезни с аутосомно-рецессивным наследованием**

**Фенилкетонурия –  
наиболее  
распространенное  
нарушение обмена  
аминокислот.  
Частота - 1 : 8000 человек.**



*Распространенность ФКУ в различных популяциях мира, по данным массового скрининга*

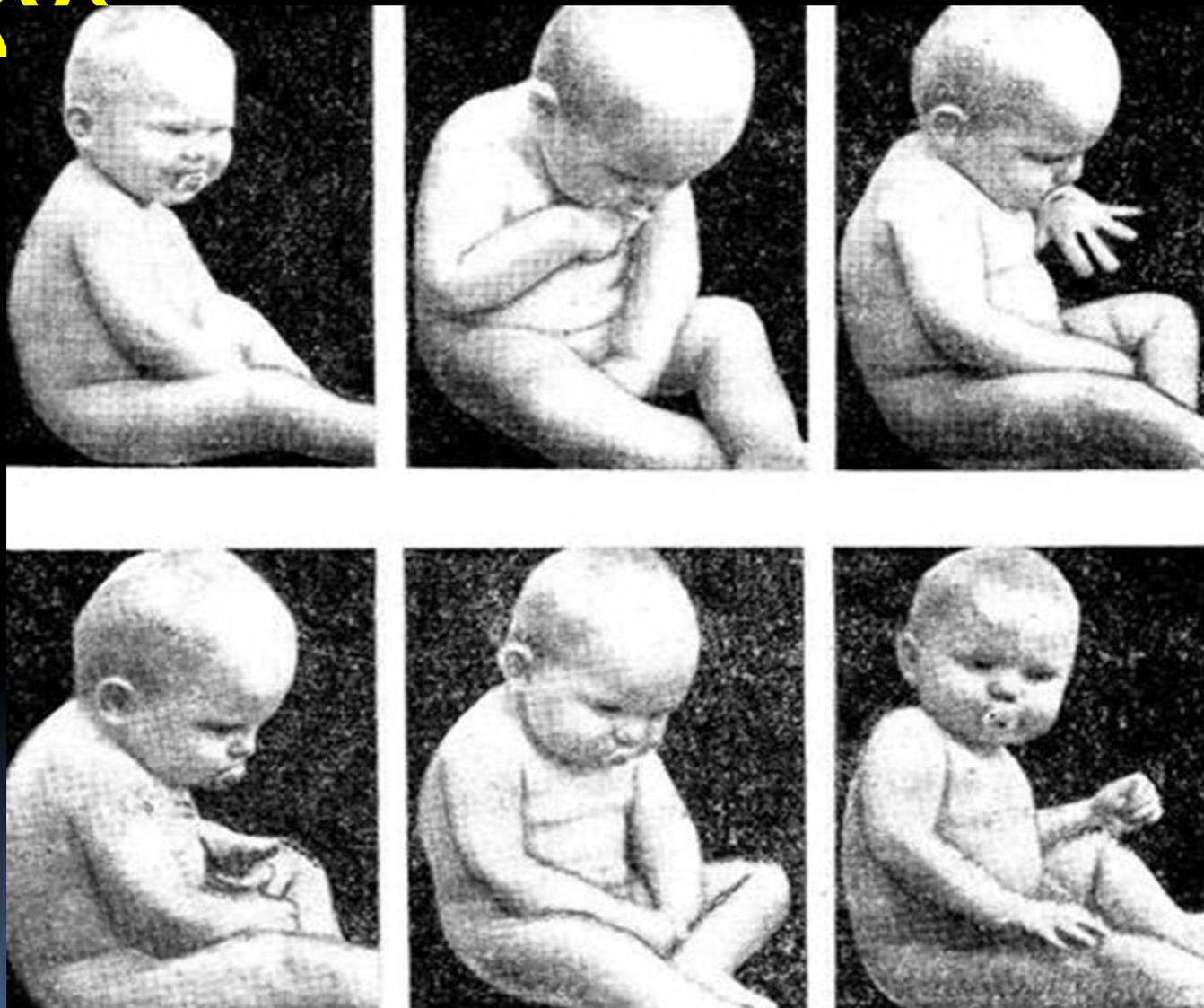
<b>Популяция</b>	<b>Частота носителей</b>	<b>Частота заболевания</b>	<b>Авторы</b>
Турция	1:26	1:2600	Ozalp et al., 1986
Ирландия	1:33	1:4500	DiLella et al., 1986
Восточная Европа	1:50	1:10 000	Scriver & Kaufman, 2001
Япония	1:200	1:143 000	Aoki & Wada, 1988
Финляндия	1:225	1:200 000	Scriver & Kaufman, 2001

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

## ФКУ

- Вялость или наоборот, повышенная двигательная активность малыша;
  - ребенок не проявляет интерес к окружающему миру;
  - чрезмерная плаксивость;
  - малыш беспокойный, могут наблюдаться судороги ;
  - на коже - проявления дерматита;
  - У малышей постарше симптомы ФКУ проявляются в виде задержки развития психики и речи, иногда — микроцефалии;
  - моча пахнет «мышами».
- 
- Заболевание может иметь фенотипические симптомы: гипопигментированные кожные покровы, волосы и радужная оболочка глаз. В некоторых случаях патология проявляется склеродермией.

# Ребенок с фенилкетонурией (ФКУ)



- **Внутриутробная диагностика фенилкетонурии невозможна, так как существуют определенные сложности при получении биоматериала ребенка для проведения исследования.**
- **Сложность составляет и клиническое выявление фенилкетонурии у ребенка в первые несколько недель жизни.**
- **Родителям следует обратить особенное внимание на следующие признаки: мышиный (амбарный) запах, исходящий от младенца, беспричинную рвоту, высокую возбудимость и на отклонения в его развитии.**

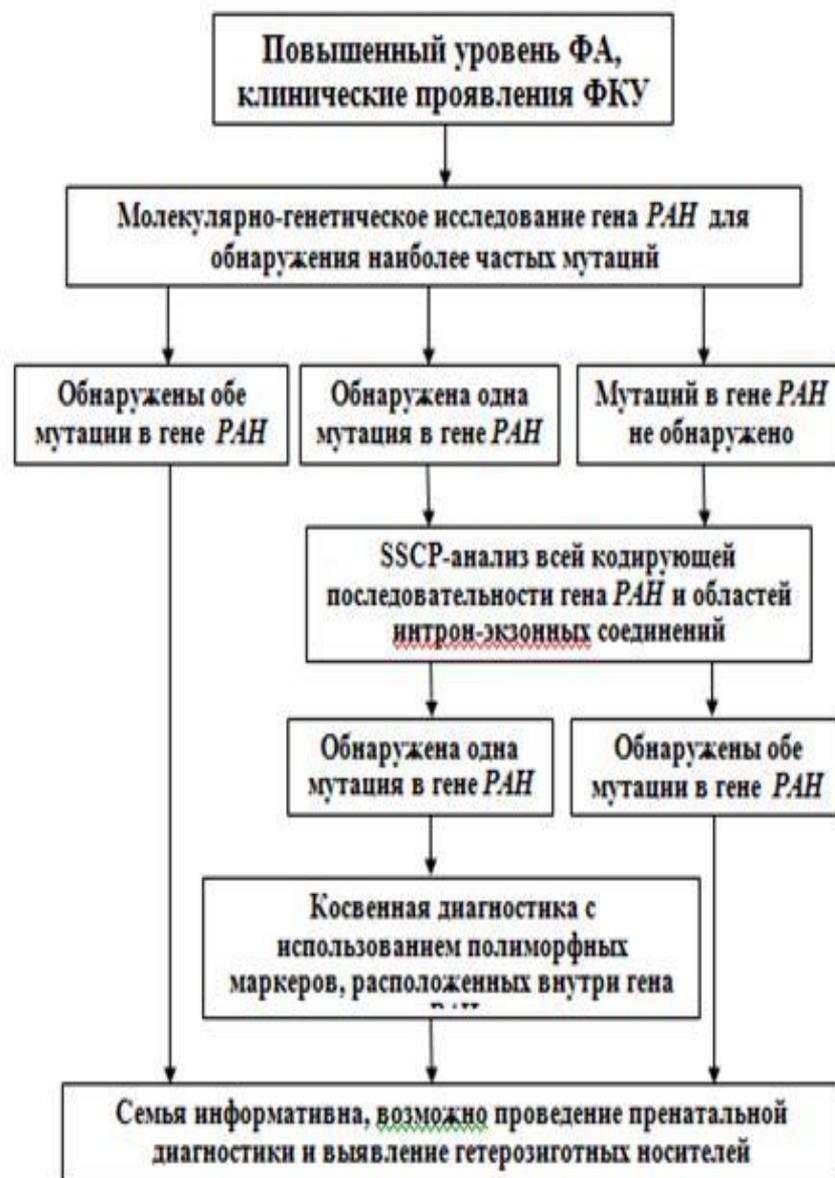
- **Генетический дефект может быть вызван:**
- **хроническим алкоголизмом одного или обоих родителей,**
- **длительным влиянием радиоактивных волн на организм будущих мамы и папы,**
- **инфекциями половых органов,**
- **проживание в неблагоприятных, с экологической точки зрения, условиях.**

- Диагностируют ФКУ, опираясь на совокупность генеалогических данных, результаты биохимических и клинических исследований:
- возможно мама и папа ребенка, имеющего признаки ФКУ, близкие родственники друг другу и аналогичные признаки были выявлены у братьев и сестер.
- У больного малыша мышечный тонус нарушен, частые судороги,
- на коже появляются экзематозные высыпания,
- мало природного пигмента в волосах, коже, в радужке глаз,
- моча пахнет специфически,
- в крови обнаружено большое количество вещества фенилаланин,
- в моче присутствуют фенилмолочная, фенилпировиноградная, фенилуксусная кислота,
- проба Феллинга обычно положительная

- Скрининг на ФКУ может проводиться при помощи микробиологического теста Гатри - основан на принципе молекулярного антагонизма, когда микробный рост наблюдается только вокруг дисков, содержащих избыточное количество фенилаланина;
- 2) хроматографии на бумаге или другом носителе (селикагель и др.);
- 3) флуорометрическим методом (более чувствительным), основанным на образовании флюоресцирующего комплекса фенилаланина с лейцилаланином. Используются аппараты типа Флюороскан, Дельфия, Victor.
- В настоящее время перечисленные методы начинают заменять тендемная масс-спектрометрия. Это наиболее чувствительный и дающий меньше всего ложноположительных результатов метод выявления ФКУ в первые 24 часа жизни новорожденного.

# Забор крови производится у новорожденных в возрасте 4–5





- Основу лечения ФКУ составляет диетотерапия, при которой должно строго ограничиваться поступление в организм белка с продуктами питания. Степень правильности диеты обуславливается количеством фенилаланина в крови пациента, показатели которого должны быть:
  - 120 – 140 мкмоль/л у младенцев
  - не выше 360 мкмоль/л у дошколят
  - у старшеклассников не опасным считается повышение показателей фенилаланина до 600 мкмоль/л

# Что можно, что нельзя

- **Продукты, назначаемые для лечения фенилкетонурии:**
- **Гидролизаты белковые,**
- **Смеси L-аминокислотные, не содержащие фенилаланин,**
- **но в составе которых присутствуют другие незаменимые аминокислоты.**

**Лечение питанием заключается в полном исключении из рациона больного продуктов, насыщенных белками: бобовые, яйца, мясо, молоко, рыбу и др. На столе должны присутствовать фрукты, соки (овощные и фруктовые), овощи, а также малобелковая пища специального предназначения (продукты –амилофены).**

## 2. Хромосомные болезни

- Второй тип наследственных болезней – **хромосомные**, так как изменения затрагивают хромосомы, в них происходят количественные или качественные (структурные) изменения.
- **Примерами хромосомных болезней являются синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера.**

# Хромосомные аутосомные

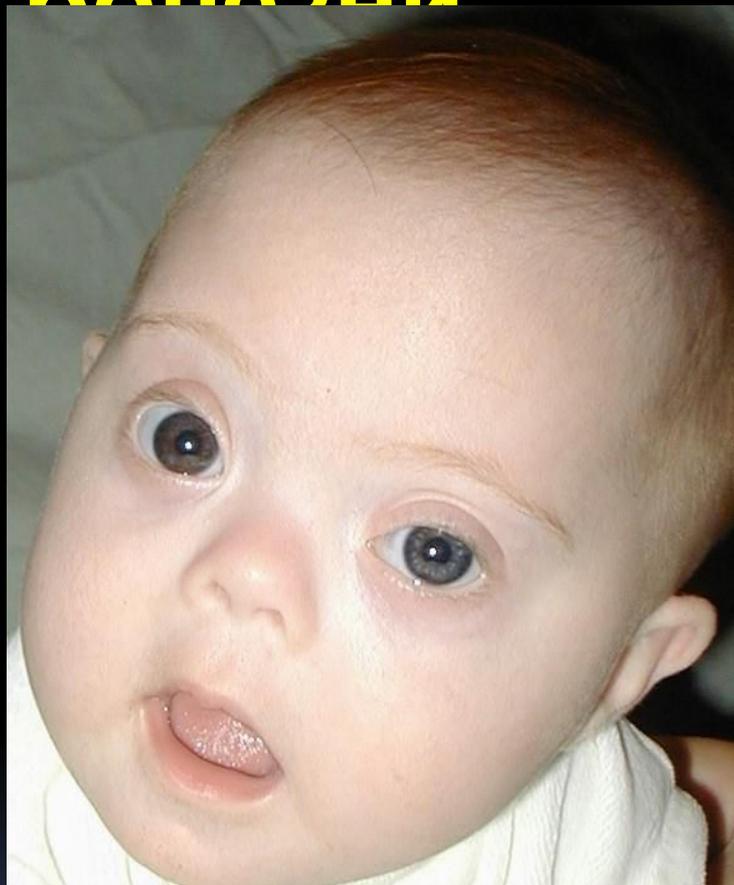


Синдром Дауна



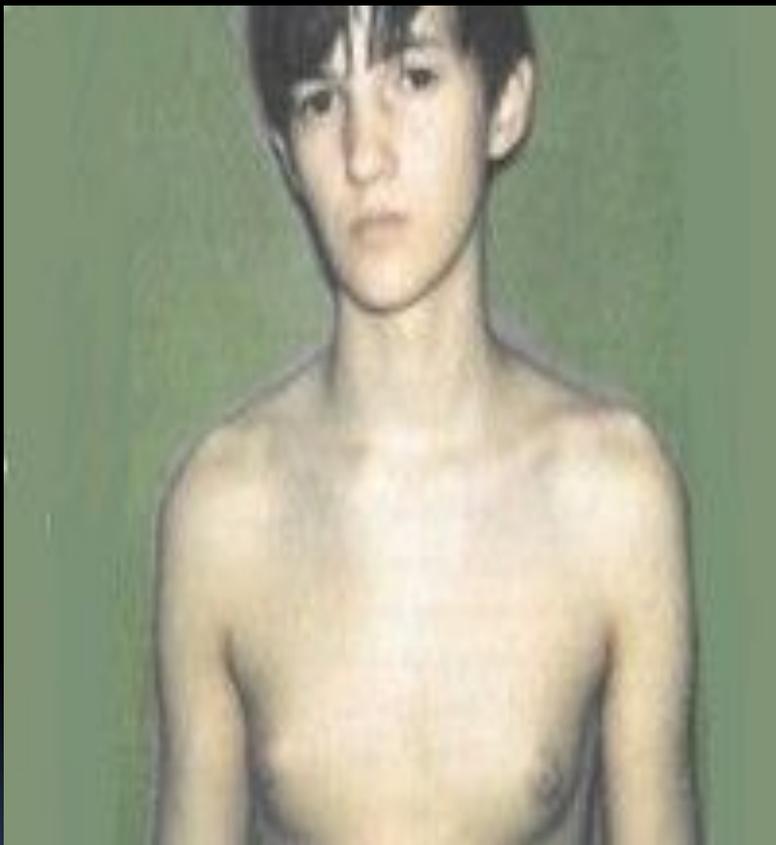
Синдром Патау

# Хромосомные аутосомные болезни



Синдром Эдвардса

# Хромосомные гоносомные болезни



Синдром Клайнфельтера



Синдром Шерешевского-Тернера

# Делеционные синдромы



Синдром Вольфа-Хиршхорна

# Делеционные синдромы



Синдром кошачьего крика

# НАСЛЕДОВАНИЕ, СЦЕПЛЕННОЕ С Х-ХРОМОСОМОЙ

## Миопатия Дюшена



# Миопатия Дюшена

*Миопатия Дюшена* - это первичная мышечная дистрофия, наследственное дегенеративное заболевание, в основе которого лежит поражение мышечного волокна и прогрессирующая атрофия мышц.

Встречается болезнь у одного из 3-3,5 тысяч новорожденных мальчиков, обнаруживается в возрасте 1,5-3 лет и быстро прогрессирует.

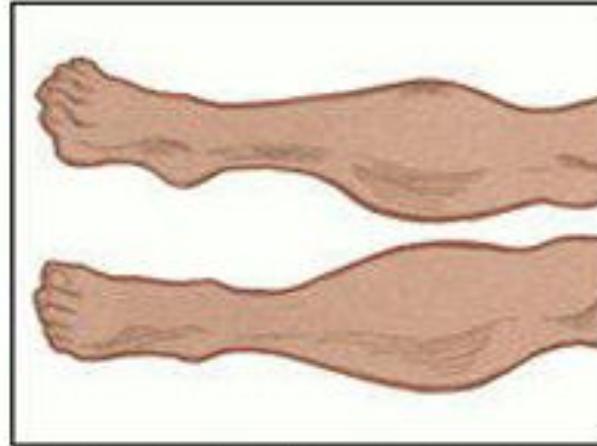
Обычно больные не доживают даже до 30-летнего возраста (по некоторым данным, и вовсе многие умирают в возрасте 20-22 лет).

# Миопатия Дюшенна

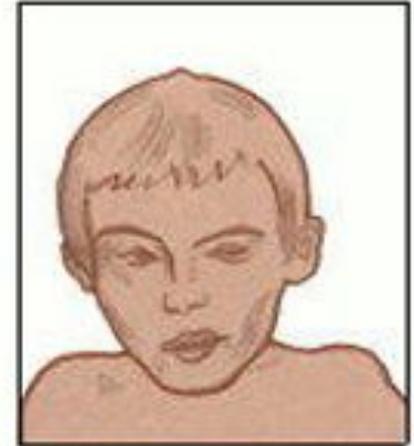
## Форма Дюшенна



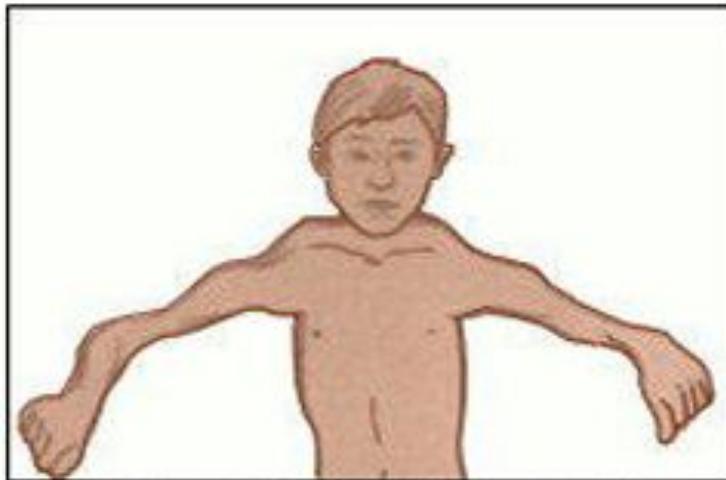
Мышечная гипотония



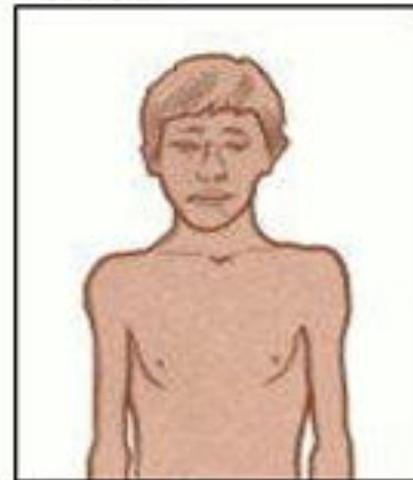
Псевдогипертрофия икроножных мышц



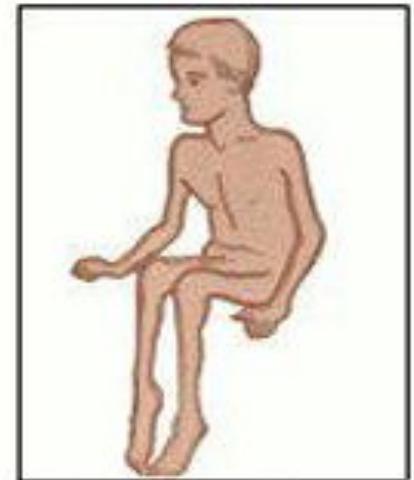
Снижение интеллекта



Форма Ландузи-Жеренина



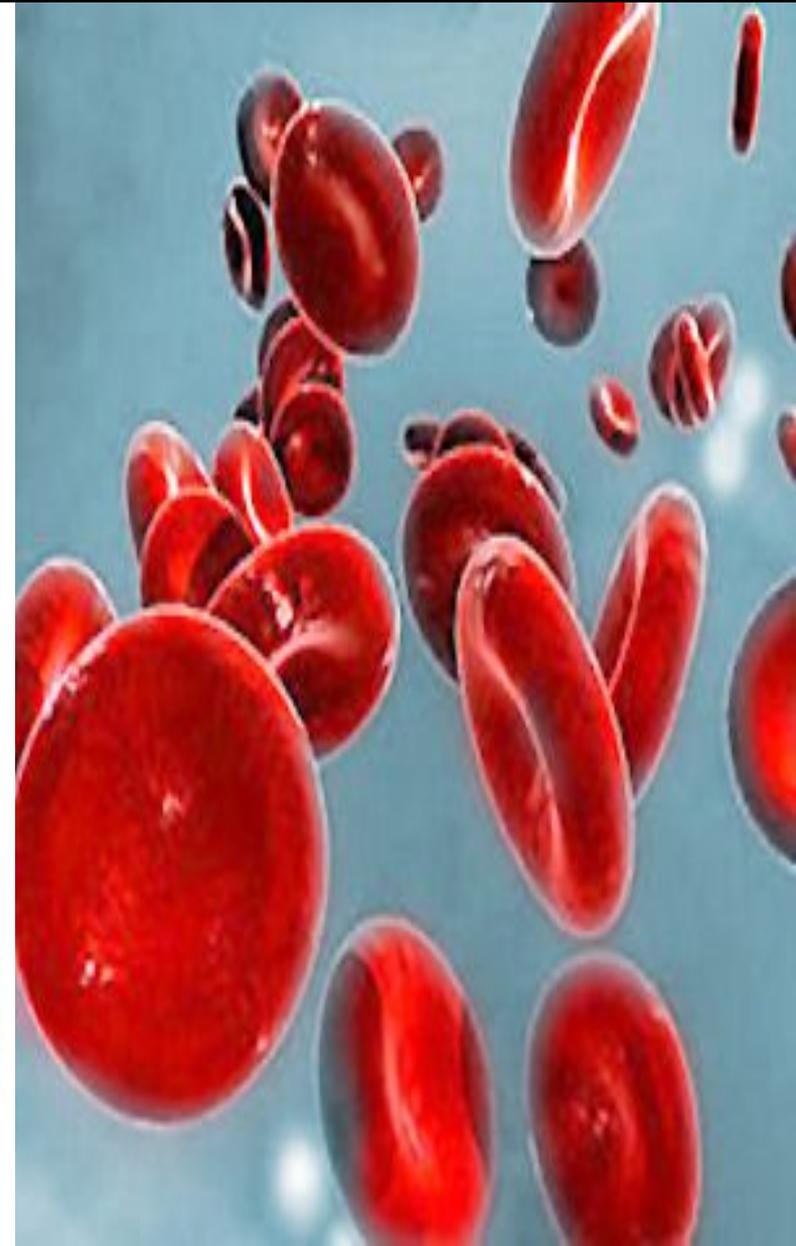
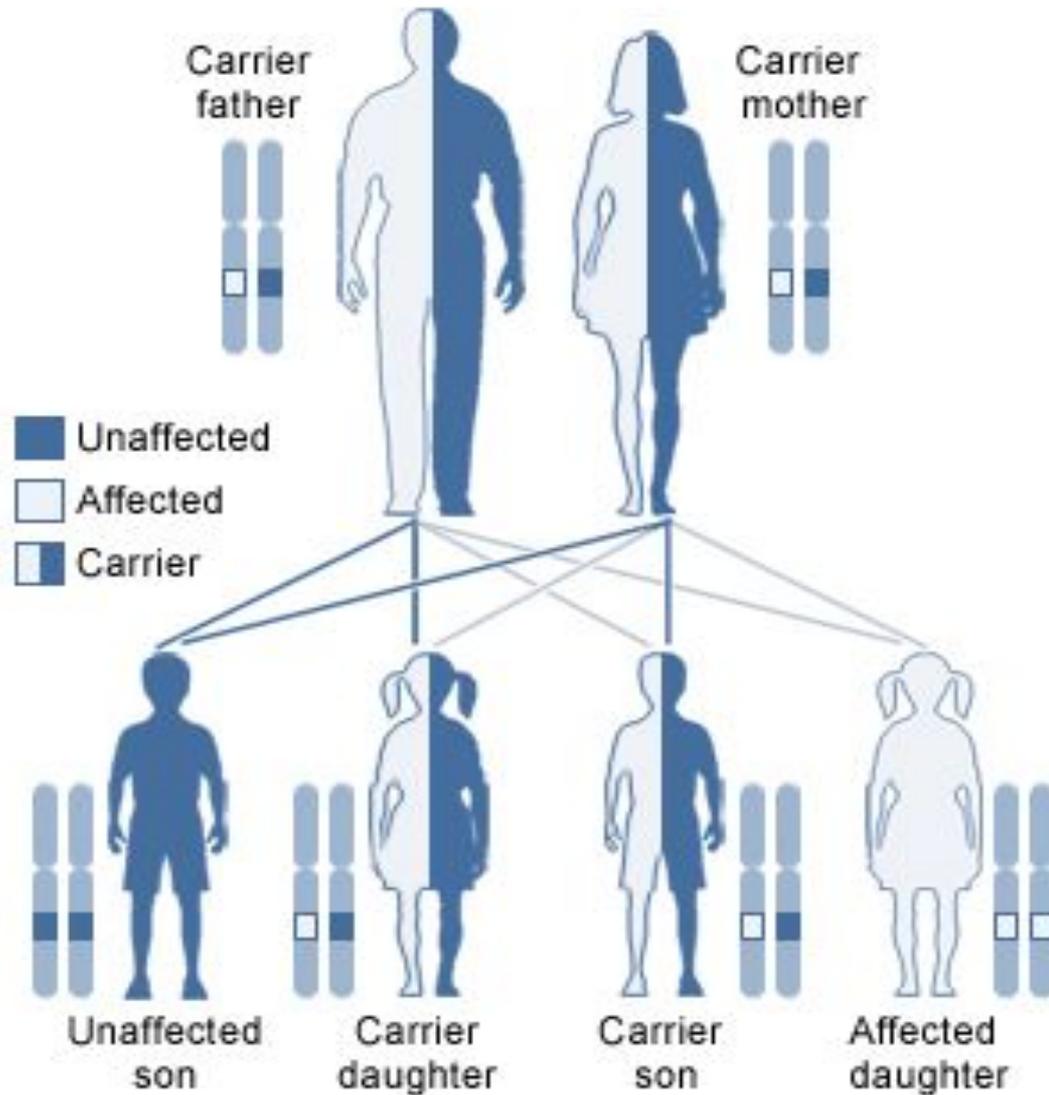
Офтальмоплегическая форма



Дистальная форма

# Гемофилия

Autosomal recessive



# Гемофилия

- Гемофилия — это наследственное заболевание, связанное с нарушением функции свертывания крови в результате мутации в X-хромосоме. При этом заболевании возникают кровоизлияния в суставы, мышцы и внутренние органы. Характерным для гемофилии является то, что кровотечения могут развиваться как спонтанно, так и в течение 2-5 часов после полученной травмы (даже самой незначительной).

# Гемофилия



- Гемофилия типа А возникает в результате недостаточности фактора свертывания VIII (антигемофильный глобулин-белковая молекула, один из компонентов системы свертывания крови), это наиболее часто встречающаяся форма гемофилии.
- Гемофилия типа В или болезнь Кристмаса обусловлена недостаточностью фактора свертывания IX (фактор Кристмаса — белковая молекула, один из компонентов системы свертывания крови). По своим клиническим проявлениям данная форма не отличается от гемофилии типа А.
- Гемофилия типа С или болезнь Розенталя возникает по причине недостаточности фактора свертываемости XI (плазменный предшественник тромбопластина, одного из важнейших компонентов системы механизма внутреннего свертывания крови). Данная форма гемофилии является относительно редкой, спонтанные кровотечения для нее не характерны. Травмы и операции могут осложняться кровотечениями, но это случается редко.

## ■ Гемофилии типов А и В.

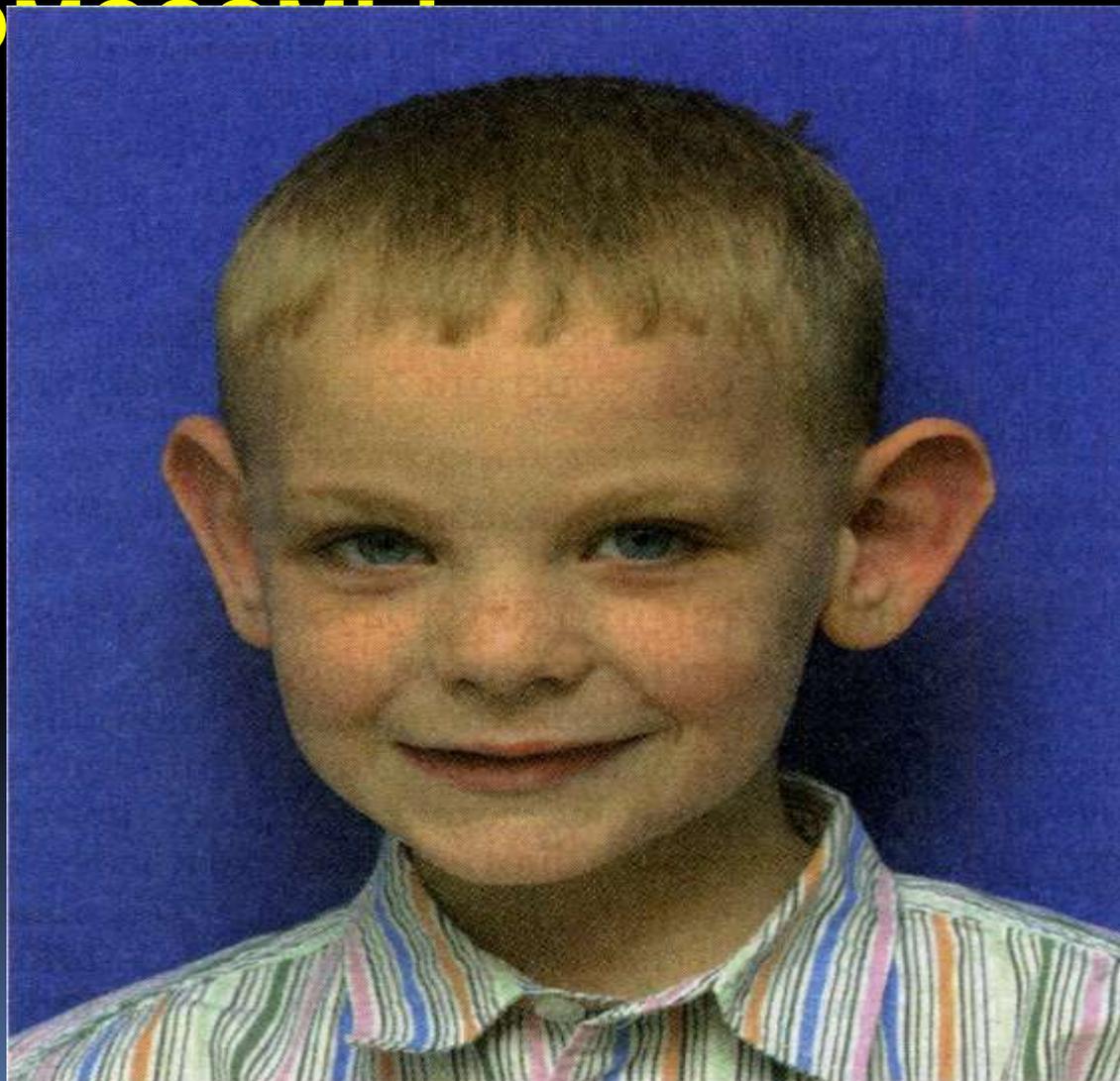
**Мутация в хромосоме X. По правилам наследования гена, сцепленного с X-хромосомой:**

- все дочери больного гемофилией отца становятся ее носителями (у носительниц гемофильный ген представлен в одном экземпляре в одной из X-хромосом, вторая X-хромосома не содержит в себе дефектного гена, поэтому у носительницы заболевание никак не проявляется, но передается детям), тогда как все сыновья больного, получившие только одну хромосому от здоровой матери, заведомо должны быть здоровыми и не могут передать болезнь своему потомству;
- сыновья носительниц гена гемофилии имеют равные шансы получить от матери аномальную или нормальную X-хромосому и, следовательно, родиться больными или здоровыми, а дочери имеют равные шансы быть или не быть носительницами гемофилического гена;
- если отец девочки болен гемофилией, а мать является носительницей гена гемофилии, то существует вероятность того, что дочь может родиться больной гемофилией;
- ребенок, больной гемофилией, может родиться и у не предрасположенных к болезни родителей. Данный факт может быть обусловлен появлением мутации в процессе формирования родительской половой клетки.

## ■ Гемофилия типа С:

возникает внутриутробно в результате мутации в соматической хромосоме; передается по наследству, от одного или обоих родителей.

# Синдром ломкой X-хромосомы



- Синдром ломкой X-хромосомы (OMIM №309550) — X-сцепленное заболевание с задержкой умственного развития, вызванное мутациями в гене FMR1 в Xq27.3. Синдром ломкой X-хромосомы встречается с частотой 16-25 на 100 000 в общей популяции среди мужчин и в два раза реже среди женщин.

- Продукт гена  $FMR1$ ,  $FMRP$ , экспрессируется во многих типах клеток, но наиболее сильно в нейронах.  $FMRP$  может сопровождать определенный подкласс мРНК от ядра к рибосомам.
- Более 99% мутаций в гене  $FMR1$  — экспансия нуклеотидного повтора  $(CGG)_n$  в 5'-нетранслируемом участке гена.
- В нормальных аллелях  $FMR1$  число повторов  $CGG$  составляет от 6 до приблизительно 50. В патогенных аллелях (или при полных мутациях) количество повторов более 200.
- Аллели с более чем 200 повторами  $CGG$  обычно имеют гиперметилированную последовательность повторов  $CGG$  и смежного промотора  $FMR1$ .
- Гиперметилирование инактивирует промотор  $FMR1$ , вызывая снижение экспрессии  $FMRP$ .

- Почти все мужчины и 40-50% женщин, унаследовавших полную мутацию, будут иметь синдром ломкой X-хромосомы. Тяжесть фенотипа зависит от мозаицизма метилирования повторов и их числа. Поскольку полные мутации неустойчивы, некоторые пациенты имеют смесь клеток с числом повторов, колеблющимся от премутации до полной мутации (мозаицизм числа повторов).

- Синдром ломкой X-хромосомы вызывает умеренную умственную отсталость у мужчин и легкую умственную задержку у женщин. Наиболее пораженные лица также имеют поведенческие аномалии, включая гиперактивность, размахивание руками, истерики, плохой зрительный контакт и признаки аутизма.
- Физические характеристики мужчин изменяются с пубертатом. До полового созревания пораженные мальчики имеют несколько увеличенный размер головы и некоторые другие неотчетливые симптомы; после наступления половой зрелости у них частые более отчетливые признаки (длинное лицо с выдающейся челюстью и лбом, крупные ушные раковины, макроорхидизм).

- К настоящему времени никакого патогенетического лечения при синдроме ломкой X-хромосомы нет. Помощь направлена на обучение и фармакологическое лечение поведенческих проблем.
- Риск того, что женщина с премутацией будет иметь больного ребенка, определяется размером премутации, полом плода и семейным анамнезом. Эмпирически риск для носителя перестройки иметь больного ребенка может достигать 50% для каждого мальчика и 25% для каждой девочки, но зависит от размера премутации.
- На основе анализа сравнительно небольшого количества матерей-носительниц известно, что риск повторения может снижаться, если премутация уменьшается со 100 до 59 повторов.
- Пренатальная диагностика доступна за счет использования ДНК плода из ворсин хориона или амниоцитов.

### 3. *Митохондриальные* *болезни*

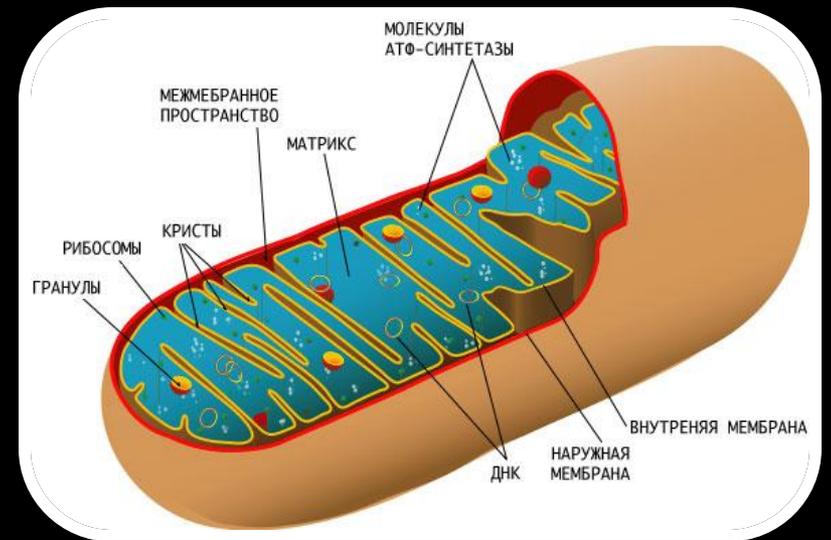
- *митохондриальные болезни*, возникают в том случае, если мутации затрагивают митохондриальную ДНК.
- Примером митохондриальных болезней могут служить атрофия зрительных нервов Лебера, наружная офтальмоплегия, митохондриальные миопатии (синдром MELAS), синдром миоклонус-эпилепсии и рваных мышечных волокон (синдром MERRF), нейросенсорная тугоухость.

- Термин «**митохондриальные болезни**» вошел в медицинский научный лексикон лишь несколько лет назад.
- Им обозначается много заболеваний с широким спектром клинических проявлений, включающих **слепоту, глухоту, деменцию, расстройства движений, мышечную слабость, сердечную недостаточность, нефропатию** и др., в основе которых лежат дефекты митохондрий.

- Каждая клетка содержит сотни, а иногда и тысячи митохондрий.
- Основная, но далеко не единственная функция этих органелл – обеспечение клетки энергией в форме АТФ за счет **окислительного фосфорилирования**, именно поэтому митохондрии называют энергетическими станциями клетки.
- Митохондрия содержит до десяти копий геномов. Это кольцевые молекулы ДНК (мтДНК) небольшого размера – около 5 мкм, состоящие из 16,5 тысяч пар оснований.
- Митохондрии имеют две высокоспециализированные мембраны – наружную и внутреннюю, кольцевую молекулу ДНК, а также собственные системы транскрипции и трансляции.
- Каждая клетка содержит несколько сотен митохондрий. В митохондриях также содержатся ферменты, участвующие в биосинтезе пуринов, в цикле трикарбоновых кислот, мочевины, окисления пирувата.



*Рис. Электронно-микроскопическая фотография митохондрии человека в поперечном разрезе*



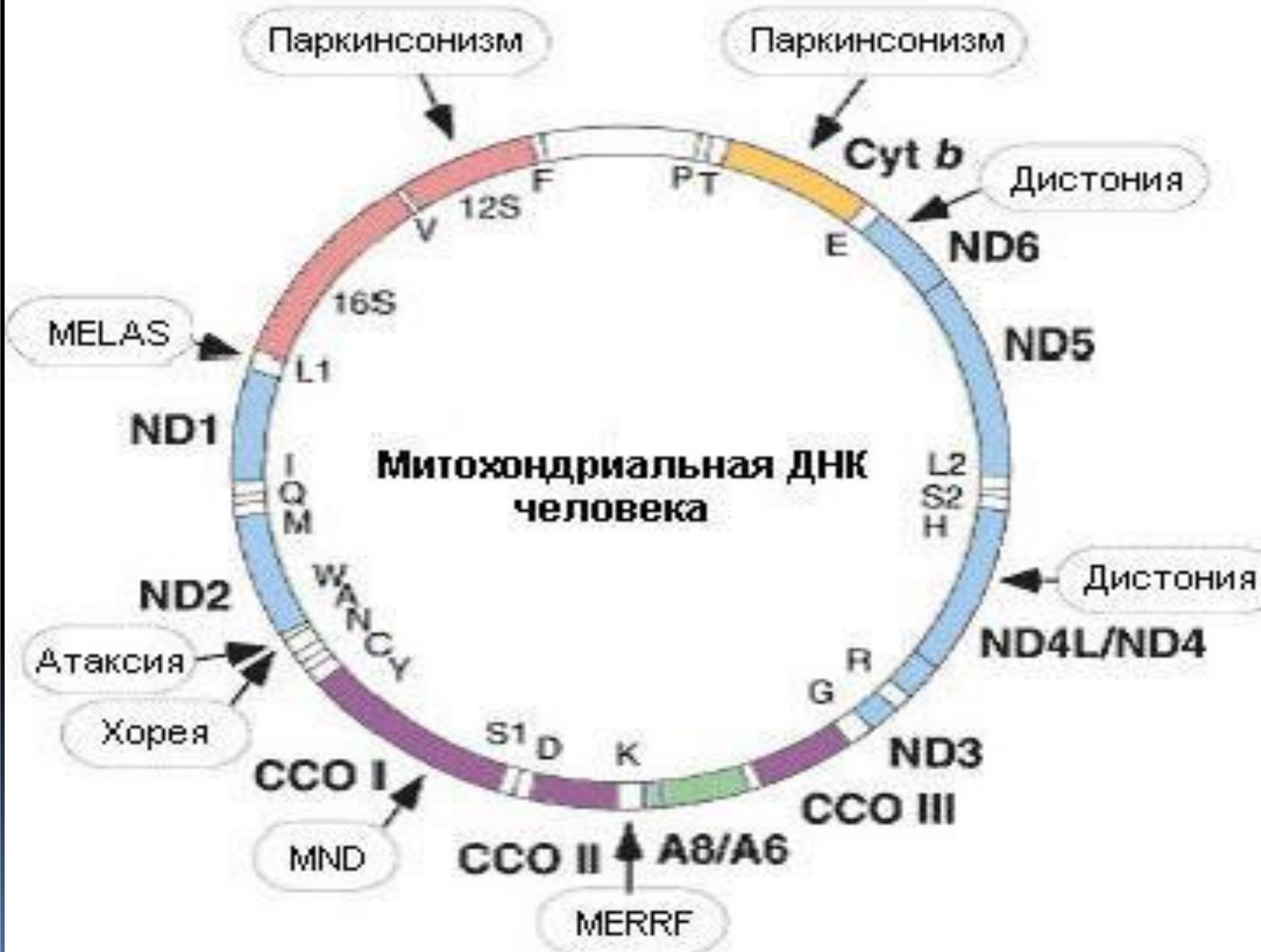
*Рис. Схема строения митохондрии. Сложная структура митохондрии и наличие собственной кольцевой хромосомы, кодирующей некоторые компоненты митохондрии, усложняет выяснение причин митохондриальных заболеваний*

- Так как **мтДНК** содержится в цитоплазме клеток, она наследуется только по материнской линии. В цитоплазме яйцеклеток содержатся тысячи митохондрий и, следовательно, десятки тысяч молекул **мтДНК**.
- В сперматозоиде имеется несколько молекул **мтДНК**, которые не попадают в оплодотворяемое яйцо. Поэтому мужчины наследуют **мтДНК** от своих матерей, но не передают ее своим потомкам.
- Такой тип наследования **называют материнским наследованием**, или **наследованием по материнской линии**.

- Как правило, все типы **мтДНК** идентичны, такое состояние носит название **гомоплизии**.
- Появление мутации в одной из молекул **мтДНК** может привести к возникновению двух популяций **мтДНК** в клетке, что называется **гетероплазией**.
- В результате деления мутантная **мтДНК** попадает в другие клетки, что приводит к ее размножению, а процесс называется **репликативной сегрегацией**.

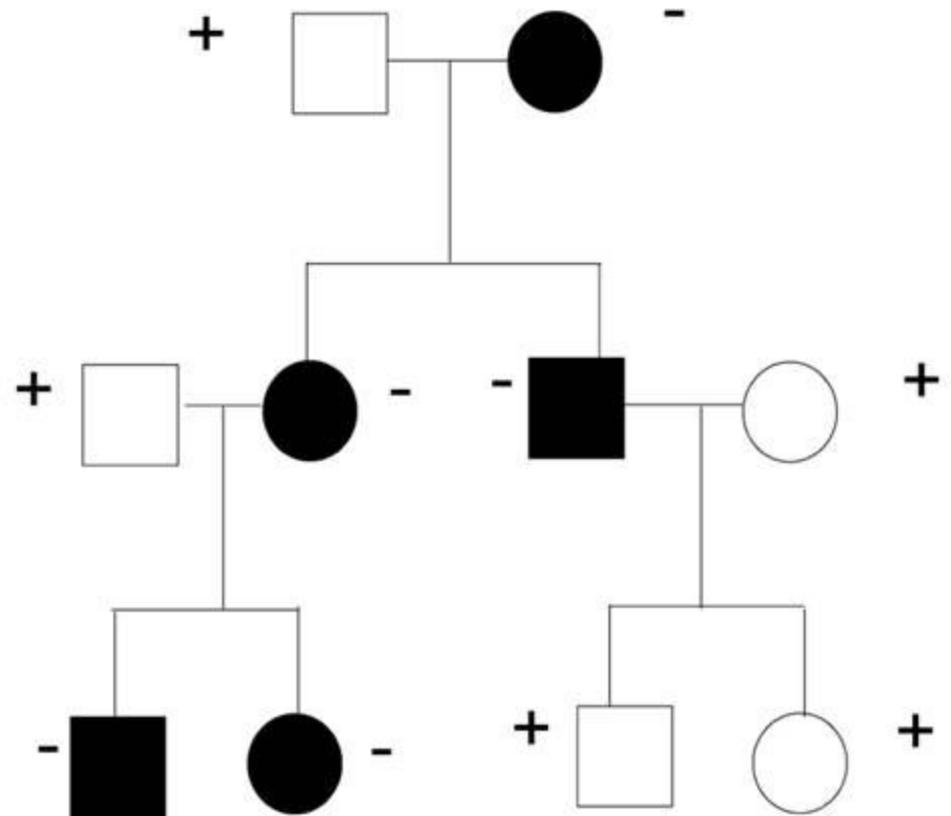
- **Учитывая, что энергетические потребности разных тканей организма различны, а наиболее энергопотребляющей является нервная система, то вполне закономерно, что именно эта система поражается преимущественно при митохондриальных болезнях (МХБ).**

Митохондриальная ДНК человека



# Митохондриальное наследование

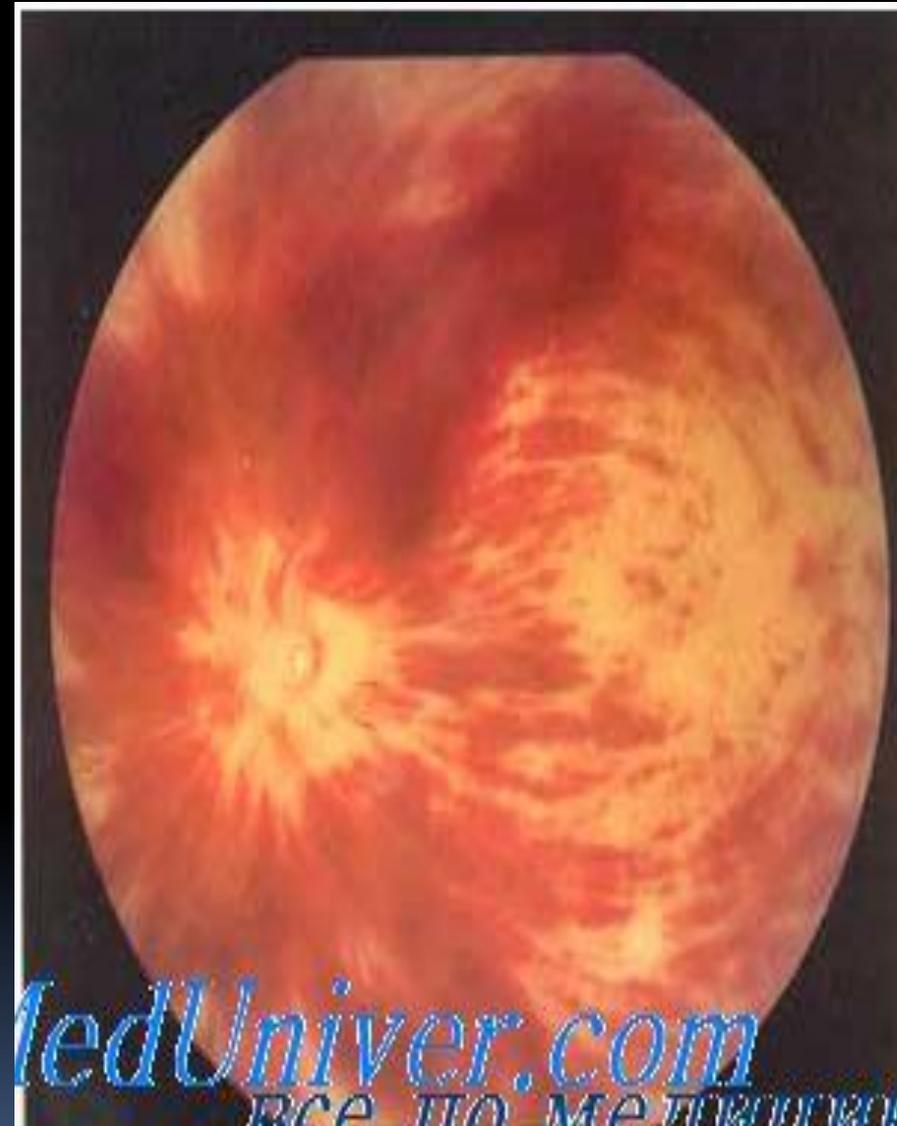
- Митохондриальная ДНК наследуется только по материнской линии
- Все дети больной митохондриальным заболеванием матери наследуют это заболевание
- У мужчины с митохондриальным заболеванием все дети будут здоровы
- Возможна гетероплазмия – сочетание в одной яйцеклетке нескольких вариантов мтДНК



# Классификация митохондриальных болезней

- К 1 классу относятся первичные дефекты окислительного фосфорилирования.
- Ко 2 классу относятся МТ болезни, обусловленные мутациями ядерных генов, продукты которых импортируются митохондриями и нарушают транскрипцию, трансляцию или репликацию **мтДНК**, вызывают прямое повреждение **мтДНК** и т.д.

- **Атрофия зрительных нервов Лебера**  
обусловлена мутациями в генах мтДНК, кодирующих субъединицы комплекса 1. Наиболее частая мутация - Г на А в 11778-м нуклеотиде гена ND4 (Арг340 Гис) или мутации в генах ND1 и ND6.



medUniver.com  
ВСЕ ПО МЕДИЦИНЕ

**Синдром Лея (подострая некротизирующая энцефаломиелопатия) также относится к этому классу.**

**Синдром Лея часто ассоциируется с недостаточностью цитохромоксидазы, а также с заменой Т на Г в 8933-м положении 6-й субъединицы АТФ-синтазы (Лей 56 Арг). Синдром Лея возникает только тогда, когда мутантная мтДНК составляет не менее 90% всей мтДНК. Если процент мутантной ДНК ниже, то проявляется *синдром нейропатии, атаксии и пигментного ретинита*.**

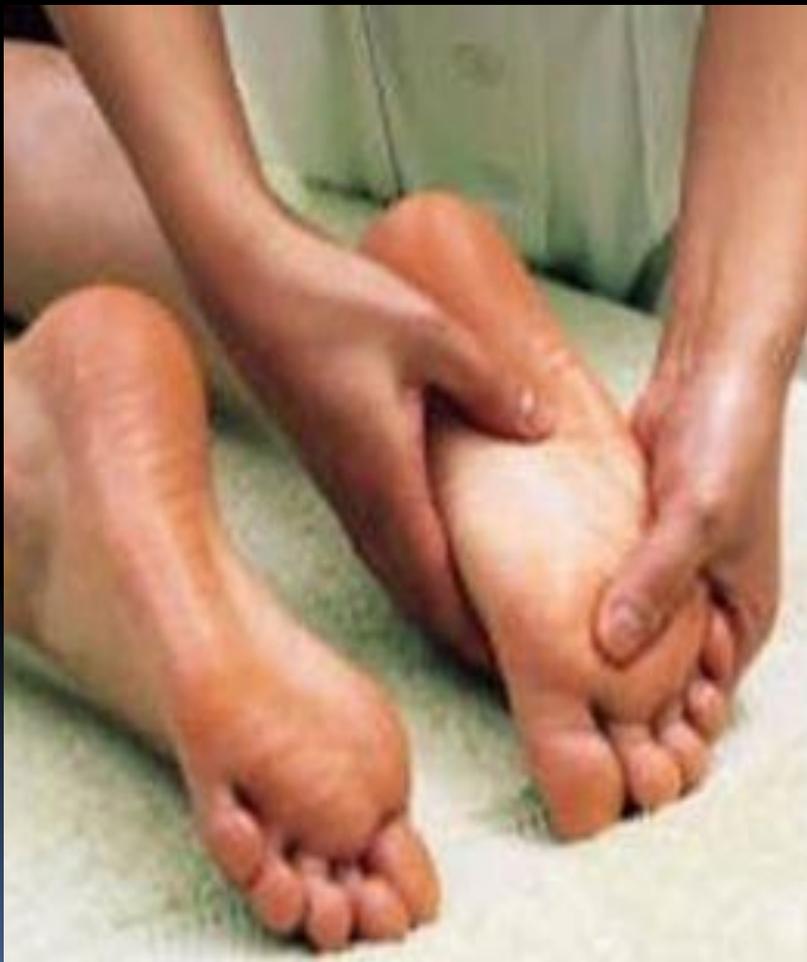


- Синдром Лея,
- Подострая некротизирующая энцефаломиопатия — редкий наследственный нейрометаболический синдром, поражающий ЦНС.
- В основном заболевают дети до двух лет, но бывают случаи когда болеют подростки, и даже взрослые. На сегодняшний день лечения данного заболевания не известно.



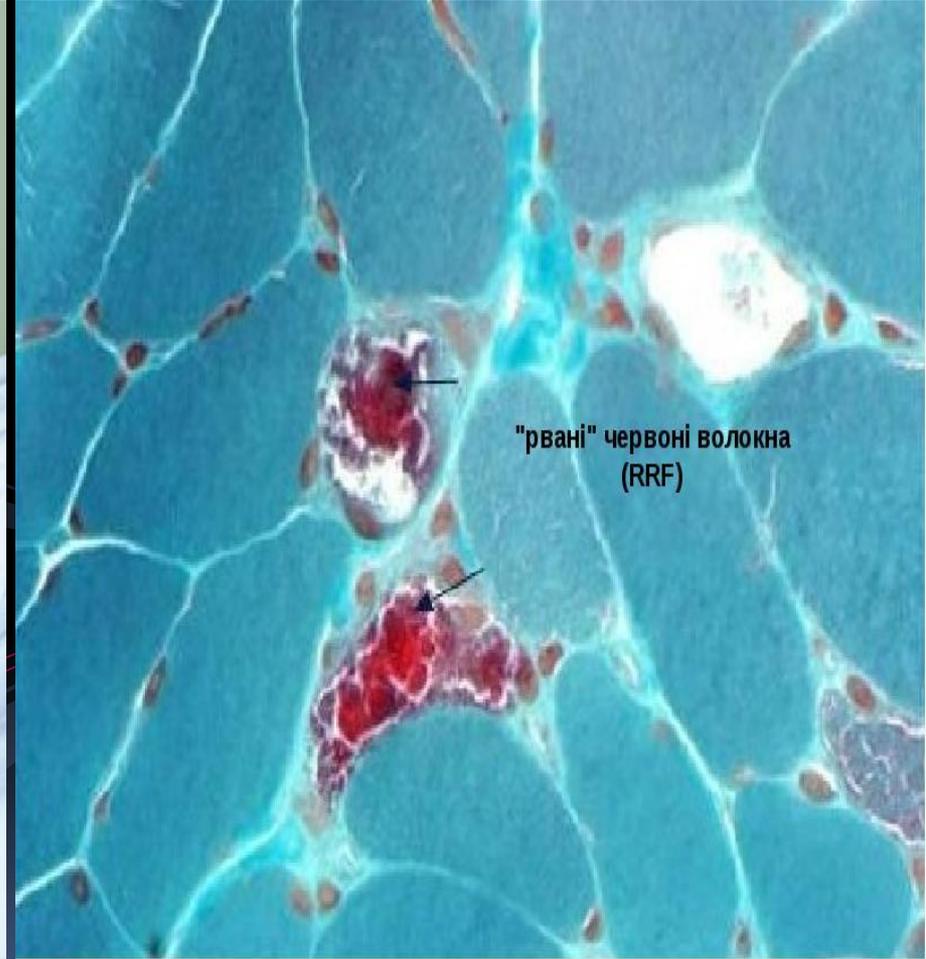
- **Синдром нейропатии, атаксии и пигментной дистрофии сетчатки (NARP)** может проявляться как в младенчестве, так и позже, вплоть до 2-го десятилетия жизни. У больных могут возникать деменции, судороги, мотосенсорная нейропатия, тугоухость. Наиболее частой мутацией при синдроме является замена Т на С в положении 8993 гена АТФазы мтДНК.

**Синдром нейропатии, атаксии и пигментной дистрофии сетчатки (NARP)**



- **Синдром миоклонус-эпилепсии и рваных красных мышечных волокон (MERRF)**, который проявляется эпилепсией, деменцией, атаксией и миопатией, возникает в случае мутации в гене тРНК.
- Синдром может проявляться в детском и взрослом возрастах.
- Еще один синдром, обусловленный точковой заменой в гене тРНК, - это синдром ***митохондриальной энцефаломиопатии и инсультоподобных эпизодов (MELAS)***.
- Основными клиническими проявлениями MELAS является энцефаломиопатия, инсультоподобные состояния, обычно преходящие, с восстановлением функции, судороги, эпилепсия, мигренеподобные головные боли.

# Синдром миоклонус-эпилепсии и рваных красных мышечных волокон (MFERRE)



# Синдром митохондриальной энцефаломиопатии и инсультоподобных эпизодов (MELAS)



- К МТБ, обусловленным делециями или дупликациями, относятся **синдром Кернса-Сайра** (миопатия, мозжечковые нарушения и сердечная недостаточность) (фото)



- **синдром Пирсона** (молочно-кислый ацидоз и недостаточность поджелудочной железы), **хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия** (птоз).
- Повторы и ложное спаривание ДНК в процессе репликации служит причиной возникновения множественных **делеций мтДНК**.
- При нарушении взаимодействия между ядерным и митохондриальным геномами возникают **синдром истощения мтДНК** и **синдром множественных делеций мтДНК**. Оба эти состояния наследуются как аутосомно-доминантные признаки.
- Болезни дыхательной цепи митохондрий, обусловленные мутациями ядерных генов, объединены в две группы – **митохондриальные миопатии** и **митохондриальные энцефаломиопатии**, наследуются как менделевские признаки.

# 4. Болезни геномного

## импринтинга

- **геномный импринтинг и болезни импринтинга**, это класс болезней, которые не соответствуют менделевскому наследованию, то есть, может наблюдаться **однородительская дисомия** или **экспансия тринуклеотидных повторов**
- (синдром Ангельмана, Прадера-Вилли, болезнь Альцгеймера, синдром ломкой
- X-хромосомы, врожденный порок сердца и т. д.).

# Болезни импринтинга (однородительская дисомия)



# Синдром Х-ломкой ХРОМОСОМЫ

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



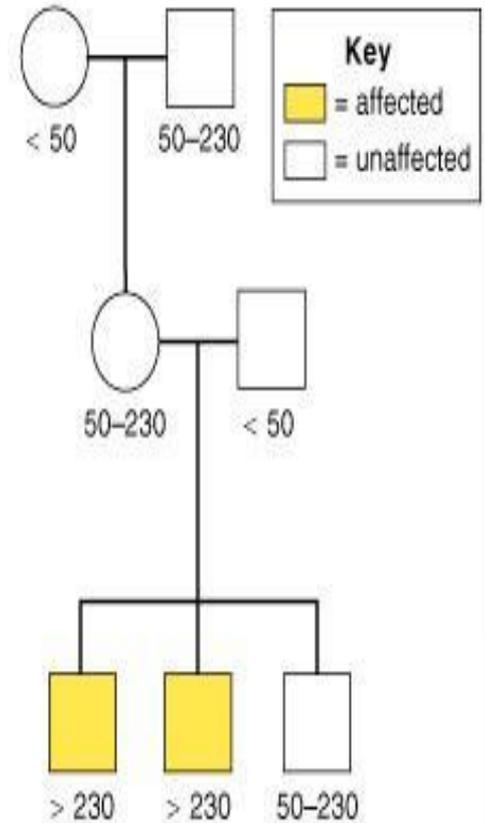
a. Young male with fragile X syndrome



Same individual when mature



b. Fragile X chromosome



c. Inheritance pattern for fragile X syndrome

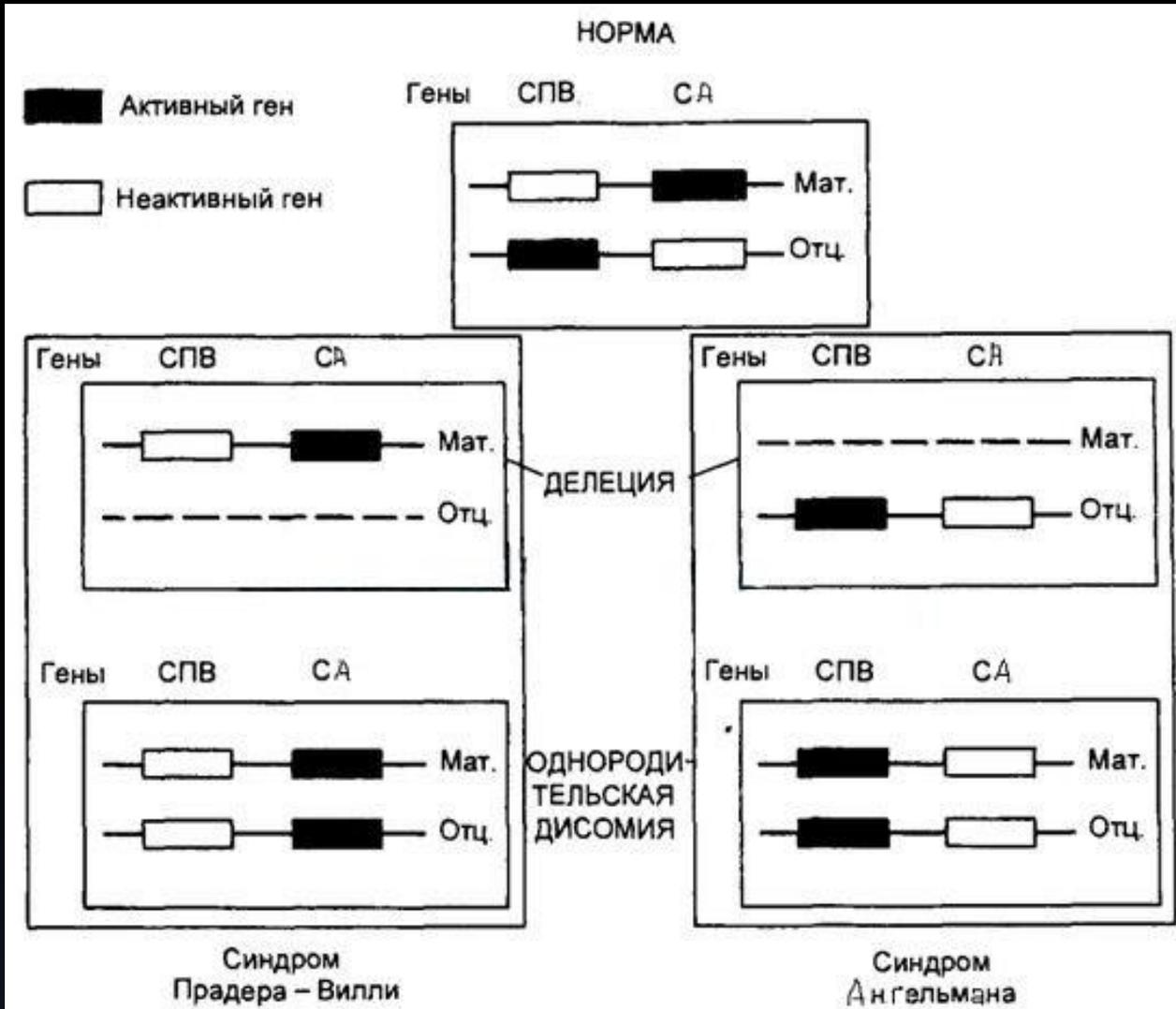
- **Геномный импринтинг** – эпигенетическое явление, при котором наследуются изменения генной активности, обусловленные родительским происхождением хромосом или их фрагментов, а не структурные перестройки генетического материала.
- В некоторых участках генома, подверженных геномному импринтингу, **экспрессируется** только один отцовский или материнский аллель, то есть наблюдается **моноаллельная экспрессия** импринтированных генов в отличие от обычной диаллельной.
- В том случае, если импринтирован материнский ген, то экспрессируется отцовский аллель и наоборот. Такой способ регуляции работы генов свидетельствует о неэквивалентном вкладе родителей в функционирование генома потомков, а фенотипические признаки, контролируемые импринтированными локусами, могут проявляться в результате не только мутаций генов, но и нарушения эпигенетической программы регуляции генной экспрессии.

- Первоначальный **«отпечаток»**, созданный в половых клетках, служит основанием для дальнейших модификаций в результате взаимодействий между родительскими геномами и цитоплазматическими факторами яйцеклетки во время формирования пронуклеоса.
- Дальнейшие эпигенетические модификации могут привести к тому, что изменения в экспрессии генов будут стабильно передаваться в процессе развития клеточных поколений.

- У человека эффект **импринтинга** обнаружен в связи с наличием в хромосомном наборе фрагментов или целых хромосом одного (материнского или отцовского) происхождения – так называемая **однородительская дисомия (ОРД)**, наблюдается качественный, а не количественный хромосомный дисбаланс. Известны два основных механизма образования ОРД: коррекция трисомии до дисомии (гетеродисомия), происходящая в 1-м мейотическом делении, и коррекция моносомии до дисомии (изодисомия) – во 2-м мейотическом делении.

Регион синдрома Прадера-Вилли активен на отцовской хромосоме (при наличии делеции на отцовской хромосоме или материнской однородительской дисомии отсутствуют отцовские гены) и не активен на материнской.

Механизмы возникновения СПВ через делецию участка хромосомы 15 или однородительскую дисомию по хромосоме 15.



<b>Болезнь</b>		<b>Отцовское</b>	<b>Гисориаз</b>		<b>Отцовское</b>
<b>Альцгеймера</b>					
• <b>синдром Ангельмана</b>	<b>15</b>	<b>Отцовское</b>	• <b>Синдром лицевых аномалий, аномалий респираторного тракта, гепатомегалии</b>	<b>14</b>	<b>Отцовское</b>
• <b>Расщелина губы</b>		<b>Отцовское</b>			
• <b>Врожденный порок сердца</b>		<b>Материнское</b>			
• <b>Хорея Гентингтона (ювенильная форма)</b>	<b>4</b>	<b>Отцовское</b>	• <b>Синдром Беквита-Видемана</b>	<b>11</b>	<b>Материнское</b>
• <b>Дефекты невральной трубки</b>	<b>16 и ?</b>	<b>Отцовское</b>	• <b>Синдром Сильвера-Рассела</b>	<b>7</b>	<b>Материнское</b>
• <b>Поликистоз почек</b>		<b>Материнское и отцовское</b>	• <b>Синдром ломкой хромосомы X</b>	<b>X</b>	<b>Материнское</b>
• <b>Поликистоз яичников</b>					
• <b>Синдром Прадера-Вилли</b>	<b>15</b>	<b>Материнское</b>			

## 5. Мультифакторные болезни

- **мультифакторные болезни или болезни с наследственной предрасположенностью**, так как их формирование обусловлено взаимодействием большого числа факторов, как генетических, так и внешнесредовых.

# ПРИЧИНЫ БОЛЕЗНЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

- ПРИЧИНЫ
    - СРЕДОВЫЕ
    - СЕМЕЙНЫЕ
    - ПОПУЛЯЦИОН-НЫЕ
    - ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
      - ГЕНЫ ПРЕДРАСПО-ЛОЖЕННОСТИ
  - СТОХАСТИЧЕСКИЕ
    - (случайные)
    - ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФОН
- 



К ним относятся **все хронические неинфекционные заболевания**, такие как диабет, атеросклероз, бронхиальная астма и др., а также изолированные врожденные пороки развития. Частота этих заболеваний достаточно высока в популяции и нередко они могут являться причиной смерти (бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ГБ, СД, шизофрения, эпилепсия и др.).

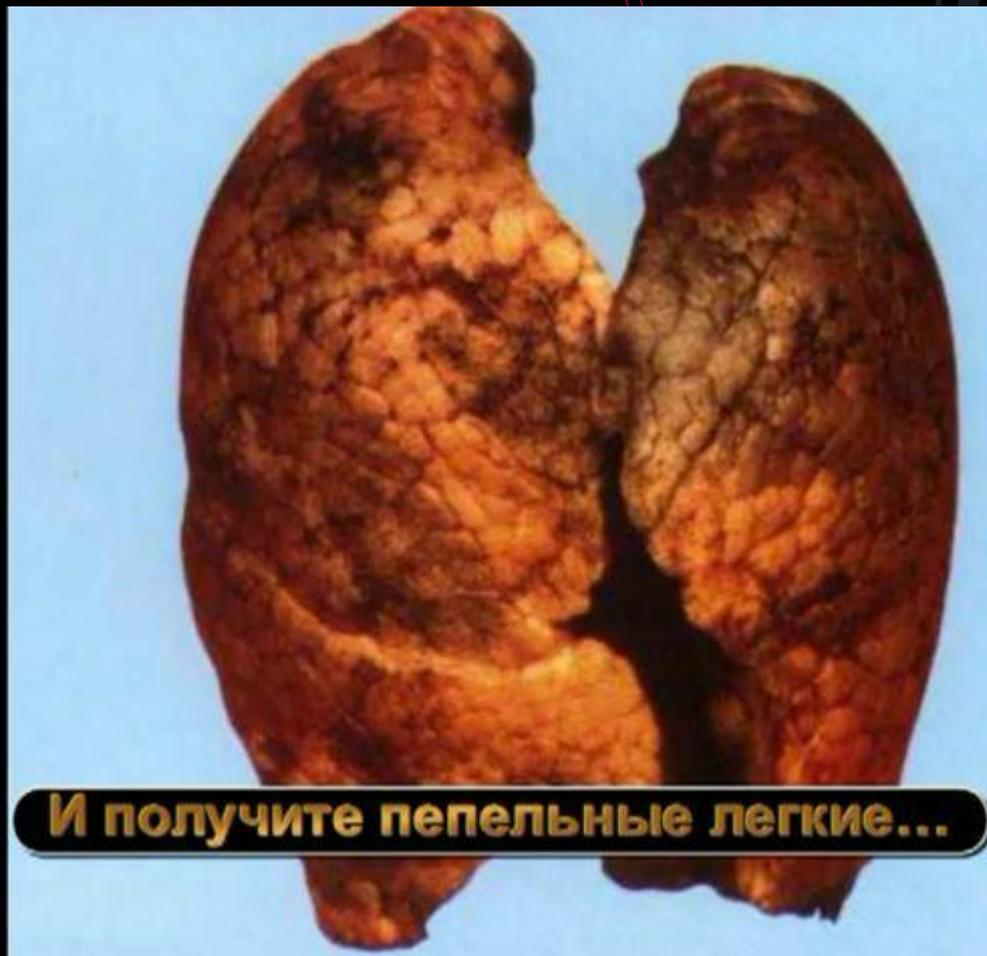
Одним из способов выявления генов, которые могут иметь отношение к предрасположенности к МЗ, является изучение ассоциаций между различными генетическими полиморфными системами и заболеваниями. В качестве меры силы ассоциации используется коэффициент Вульфа.

В настоящее время ведутся активные попытки выявления генов предрасположенности к различным МЗ с помощью анализа сцепления заболеваний с полиморфными генетическими маркерами (однонуклеотидный полиморфизм).



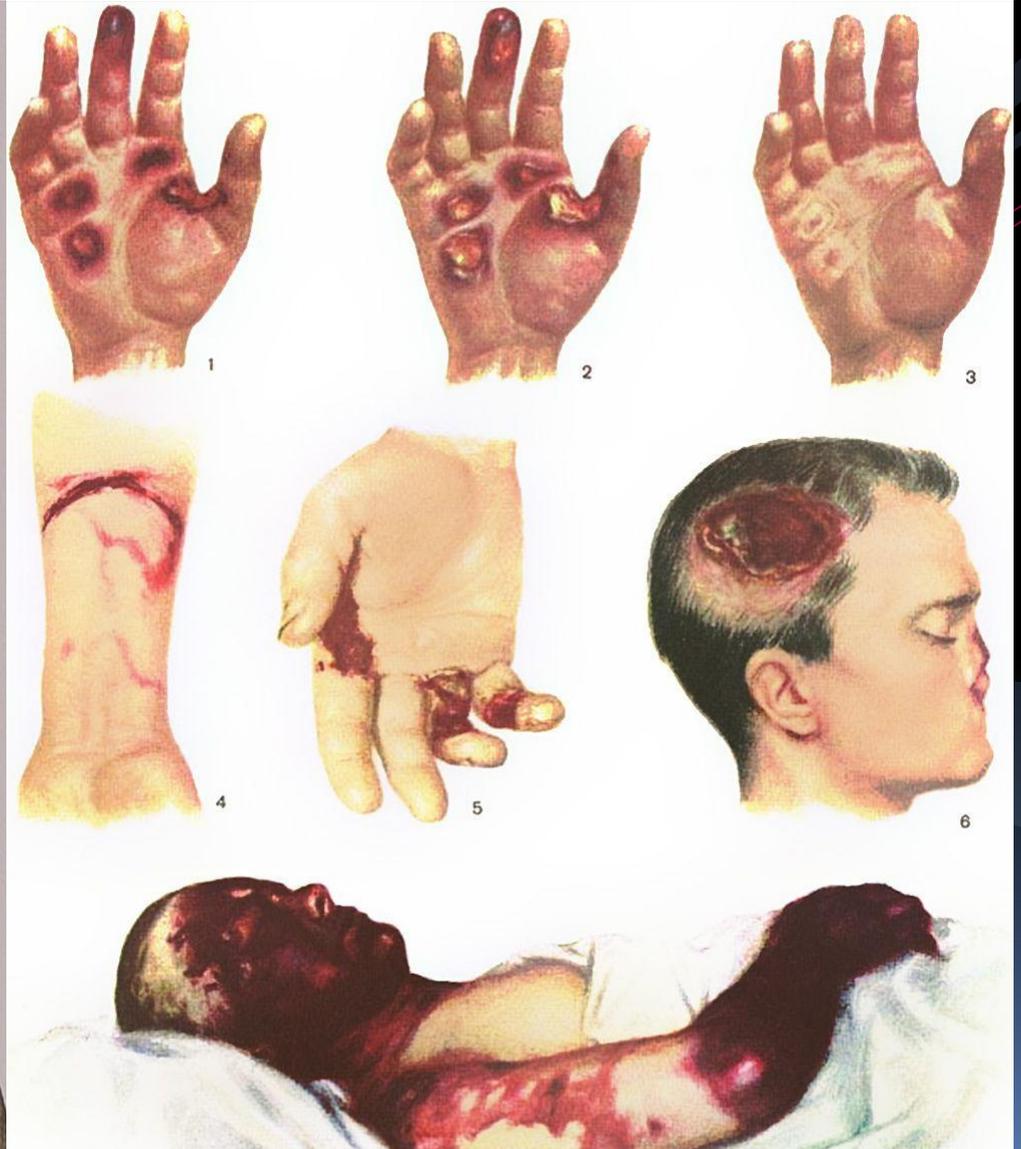
6. Заболевания, обусловленные преимущественно **действием внешних факторов** – это травмы, частые инфекционные заболевания.

# Влияние курения на легкие человека



И получите пепельные легкие...

# ОжогИ



# Переломы

