



**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Лекцію підготував кандидат
біологічних наук
доцент Павліченко Віктор
Іванович
medbio@zsmu.zp.ua

Запоріжжя
2016

Лекція № 8. «Молекулярні хвороби та методи їх діагностики»

ПЛАН

1. Моногенні молекулярні хвороби людини.
2. Генні хвороби вуглеводного, амінокислотного, білкового, ліпідного, мінерального обміну.
3. Принципи лабораторної діагностики молекулярних хвороб: біохімічний метод, ДНК-діагностика та ін.

Поняття про моногенні спадкові хвороби. Моногенні хвороби (МХ) – це генні захворювання, які підкоряються менделівському успадкуванню, і в їх основі лежать точкові мутації. Проте при розгляді генних хвороб як менделюючих ознак організму, мова повинна йти про т. з. повні форми, тобто форми, зумовлені гаметичними (у зародкових клітинах) мутаціями. Це можуть бути нові або успадковані від попередніх поколінь мутації. Отже, патологічні гени в цих випадках наявні у всіх клітинах організму. МХ складають значну частку спадкової патології і налічують сьогодні понад 4500 захворювань. За даними літератури, у різних країнах вони виявляються в 30-65 дітей із розрахунку на 1000 новонароджених, що становить 3,0-6,5%, а в структурі загальної смертності дітей до 5 років на їх частку припадає 10-14%. Загальна частота новонароджених із генними хворобами в популяціях у цілому становить приблизно 1%, з них з автосомно-домінантним типом успадкування – 0,5%, автосомно-рецесивним – 0,25%, Х-зчепленим – 0,25%; Y-зчеплені і мітохондріальні хвороби трапляються дуже зрідка.

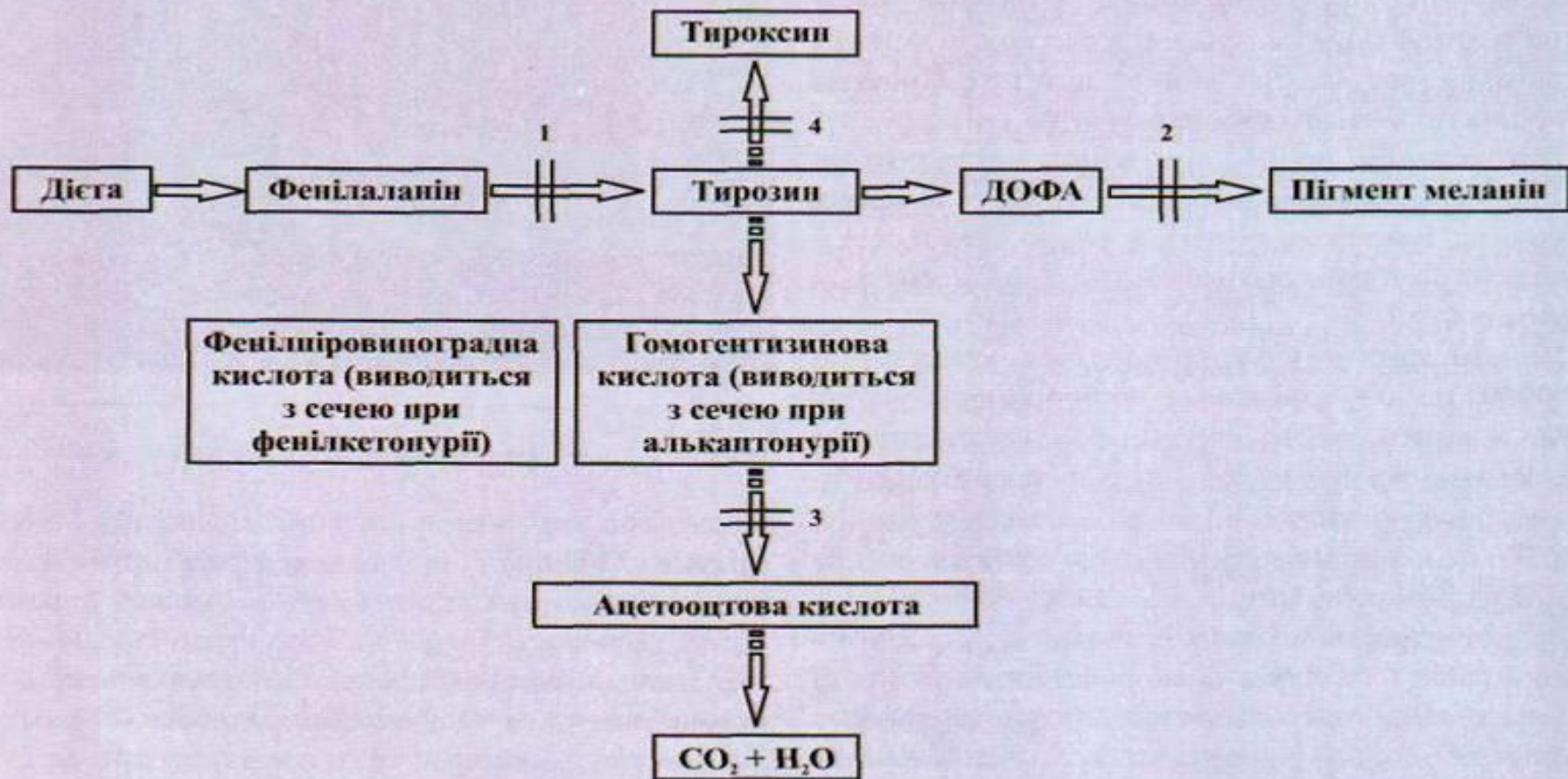
Класифікація молекулярних порушень обміну речовин

1. Порушення метаболізму амінокислот: Фенілаланіну (фенілкетонурія); Тирозину (тирозинемія, алькаптонурія); Метіоніну (гомоцистинурія); Цистину (цистинурія); Триптофану (хвороба Хартнупа, триптофанемія та ін.); Лейцину (хвороба кленового сиропу); Гістидину (гістидинурія, гістидинемія) та інших амінокислот.

2. Порушення метаболізму вуглеводів: Галактози (галактоземія); Фруктози (фруктоземія); Глікогену (глікогенози); Дисахаридозні ентеропатії (синдром мальабсорбції вуглеводів).

Класифікація молекулярних порушень обміну речовин (продовження)

3. Спадкові хвороби обміну сполучної тканини:
Мукополісахаридози; Хвороба Марфана.
4. Спадкові хвороби обміну ліпідів: Гіперліпопротеїнемії;
Сфінголіпідози (хвороба Німанна - Піка); Гангліозидози
(хвороба Тея - Сакса).
5. Спадкові хвороби порфіринового обміну (порфірії).
6. Ензимопатії жовчно-пігментного обміну
(хвороба Жильбера).
7. Ензимопатії панкрео-інсулярного гормоно-синтезу:
Муковісцидоз; Уроджена відсутність ензимів
підшлункової залози; Хвороба Вільсона - Коновалова;
Целіакія.
8. Ензимопатії біосинтезу гормонів.



Біохімічні "блоки" при спадкових порушеннях обміну амінокислот:

1 - фенілкетонурія; 2 - альбінізм; 3 - алькаптонурія; 4 - уроджена недостатність тироксину (дисгормоногенез).

Фенілкетонурія (ФКУ)

Дефіцит ферменту фенілаланінгідроксилази призводить до нагромадження фенілаланіну в рідких середовищах організму. Це інгібування призводить до вторинних блоків. Рівень фенілаланіну в плазмі зростає до 20 мг% вже до кінця першого тижня життя. Далі рівень підвищується і стабілізується на 40 мг%. Класична фенілкетонурія зумовлена повною відсутністю фенілаланінгідроксилази. Надлишок фенілаланіну трансамінується до фенілпіровиноградної кислоти. Ці та інші метаболіти разом з надлишком фенілаланіну порушують процеси метаболізму і викликають ушкодження клітин головного мозку. ФКУ успадковується автосомно-рецесивно. Частота захворювання в Європі становить 1:15000, а частота гетерозиготних носіїв – 1:50. Існують скринуючі програми для виявлення хворих на ФКУ дітей. Для діагностики ФКУ використовують якісні біохімічні тести, напівкількісні мікробіологічні тести (тест Гатрі) і точні кількісні методи (тонкошарової хроматографії, автоматичного аналізу, рідинної хроматографії і спектрометрії).

- Вперше фенілкетонурія була виявлена норвезьким лікарем Іваром Асбйорном Феллінгом (Ivar Asbjørn Følling) у 1934 році, коли він помітив, що гіперфенілаланінемія (НРА) викликає затримку психічного розвитку



Рис. 12.8
Больной с фенилкетонурией.
Слабая пигментация кожи, волос,
радужной оболочки глаз,
умеренная степень олигофрении

Алькаптонурія – автосомно-рецесивне захворювання.

Причина – недостатність
гомогентизинази.

Характеризується збільшенням в організмі та виділенням з сечею гомогентизинової кислоти. Сеча дитини набуває чорного кольору. Поступово чорніють (охроноз) щоки, склери, ніс, вуха. Зміни суглобів.

Діагностується біохімічними методами:
1) потемніння сечі при додаванні лугу; 2) при додаванні хлориду заліза сеча набуває пурпурно-чорного забарвлення; 3) реакція Бенедикта дає коричневе забарвлення з жовтим осадом; 4) хроматографія.

Лікування включає виключення тваринних продуктів (м'ясо, яйця, сир) з їжі, вживання вітаміну С.

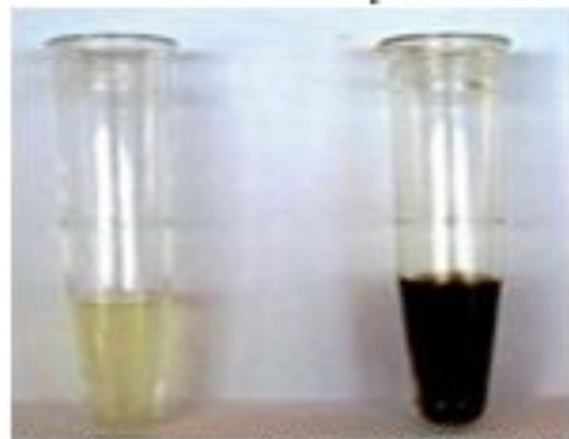


Fig. 3: Comparison of Colour of Freshly Voided Urine and Urine after 24 Hours

Галактоземія являє собою уроджене порушення галактозного обміну і передається автосомно-рецесивним шляхом. Частота захворювання від 1:16000 до 1:17500 населення. Патогенез його зв'язаний із блоком у процесі розпаду галактози до глюкози, що здійснюється під дією галактокінази і галактозо-1-фосфатуридилтрансферази. Прийнято вважати, що патологічні ушкодження зумовлені нагромадженням у клітинах галактозо-1-фосфату і порушенням клітинного метаболізму. У типових випадках захворювання виявляється в перші дні і тижні. Немовля неохоче приймає молоко, у нього відсутній апетит, виникають блювання, здуття живота, диспепсія, персистувальна жовтяниця, гіпоглікемія. Жовтяниця спочатку нагадує фізіологічну, але на 5-6-й день підсилюється. У тяжких випадках захворювання різко прогресує і призводить до коми і смерті. Єдиним методом лікування є харчування, позбавлене лактози. З харчового раціону виключають грудне і коров'яче молоко.

Хворі альбінізмом (генотип aa)



Хвороба Тея-Сакса (амавротична ідіотія) належить до групи внутрішньоклітинних ліпідозів. Це захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування. Відмічається збільшення в мозку гліколіпиду – гангліозиду та гангліозидів у печінці й селезінці, що свідчить про генералізовані порушення обміну гангліозидів. Гістологічно проявляється картина генералізованого розпаду гангліозних клітин нервової системи. Хвороба починається у віці 4-6 місяців. Часто це захворювання носить сімейний характер. У хворих на амавратичну ідіотію рано виявляється зниження зору. Дитина не може фіксувати погляд, не стежить за іграшками. Досить рано на очному дні виявляється симптом "вишневої кісточки" – вишнево-червона цятка в макулярній ділянці, заокруглена сірувато-білим кільцем. Згодом розвивається атрофія зорових нервів і повна сліпота. Зникають орієнтувальні й захисні реакції, порушення призводять до повної нерухомості. При хворобі Тея-Сакса спостерігається симптом підвищеної реакції на звукові подразники – діти різко здригаються від звичайного звуку, можуть відмічатися судоми. Смерть настає в середньому через 1-2 роки від початку захворювання. Специфічне лікування амавротичної ідіотії не розроблено. Можливе встановлення гетерозиготного носія мутантного гена в батьків хворих. У випадку вагітності жінки, гетерозиготної за геном амавротичної ідіотії Тея-Сакса, доцільне дослідження гексоамінідази-А в амніотичній рідині, отриманої на 18-20-й тиждень вагітності. При значному зниженні гексоамінідази-А показане штучне переривання вагітності.

Хвороба Тея-Сакса



Муковіцидоз трапляється в людей білої раси, в Європі – 1:2800-1:9800. Однаково часто хворіють обидві статі з невеликою перевагою хлопчиків. Часто встановлюється кровне споріднення між родичами. Успадковується за автосомно-рецесивним типом. Ген, що відповідає за розвиток цього захворювання, локалізується на довгому плечі хромосоми 7q і складається із 250 тис. пар основ. Цей ген кодує білок CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) — трансмембранний регулятор кістозного фіброзу. Функція цього білка до кінця не з'ясована, однак відомо, що він є частиною цАМФ — залежного хлорного каналу, який здійснює транспорт іонів хлору та натрію через мембрани епітеліальних клітин. Носіями мутації гена CFTR є близько 3 % дорослого білого населення, однак у гетерозигот спостерігаються лише легкі зміни трансепітеліального транспорту без яких-небудь клінічних проявів. Встановлено, що при цьому захворюванні мукосекреторні залози виділяють в'язкий слиз, що є основною причиною патології: зміна залоз слизової рота, стравоходу, кишечника, підшлункової залози, носа, синусів, трахеї, бронхів і т.д..

Муковіцидоз



Хвороба Вільсона-Коновалова

Спадкове захворювання, що характеризується поєднанням цирозу печінки з дистрофічним процесом у головному мозку, успадковується за автосомно-рецесивним типом. Для прояву захворювання мають значення екзогенні впливи, що уражують печінку (інтоксикації та інфекції). Основну роль у патогенезі гепатоцеребральної дистрофії відіграють генетично зумовлені порушення обміну білків і міді. Порушення синтезу білків веде до гіпераміноацидурії і гіпопротеїнемії, страждає й обмін нуклеотидів. Особливого значення набуває зменшення вмісту церулоплазміну – білка, який містить мідь і володіє ферментативними властивостями оксидази. У результаті мідь виявляється слабо зв'язаною з альбуміном і амінокислотами крові, легко відщеплюється від них, у великій кількості виділяється із сечею і відкладається у тканинах, головним чином, у печінці, головному мозку і рогівці.

Хвороба Вільсона-Коновалова



Біохімічні методи

Відомо понад 2500 спадкових захворювань, зумовлених дефектами обміну речовин. Згідно з класифікацією ВООЗ спадкові дефекти обміну речовин поділяються за порушеннями:

- амінокислотного обміну;
- вуглеводного обміну;
- ліпідного обміну;
- стероїдного обміну;
- пуринового і піримідинового обмінів;
- аномалії обміну металів;
- обмін у речовин в еритроцитах і їх порушення та ін.

ДНК-діагностика

У 1990 р. молекулярно-генетичні лабораторії США, Західної Європи, Росії і Японії приступили до здійснення Міжнародної програми «Геном людини».

Програма включала три напрямки:

- 1) картування генів людини і з'ясування нуклеотидної послідовності людського генома.
- 2) структурно-функціональне вивчення генома.
- 3) медичну генетику і генотерапію.

Для вирішення головного завдання цієї програми – з'ясування нуклеотидної послідовності людського генома – використовують методи секвенування ДНК. Це складна методика, що дозволяє розшифрувати послідовність нуклеотидів ДНК. В даний час структура ДНК людини розшифрована практично цілком.

ДНК-діагностика – молекулярно-генетичний метод, який застосовують для:

- 1) діагностики більше ніж 1000 моногенних захворювань;
- 2) пресимптоматичної діагностики, коли клінічно хвороба проявляється пізніше (хвороба Коновалова-Вільсона);
- 3) пренатальної діагностики плідного матеріалу (ворсинки хоріона, клітини амніотичної рідини);
- 4) преімплантаційної діагностики (запліднена яйцеклітина, що ділиться *in vitro*);
- 5) ідентифікації особистості (геномна дактилоскопія) та встановлення родинності в судовій медицині;
- 6) діагностики інфекційних захворювань (виявлення ДНК-або РНК збудників ВІЛ; гепатитів В, С, D, Е; TORCH-інфекцій – токсоплазмоз, краснуха, герпес, цитомегаловірус);
- 7) діагностики онкологічних захворювань;
- 8) в перспективі – для створення генетичного паспорта будь-якої людини (аналіз мутацій, що відповідають за генні хвороби, схильності до онкозахворювань).

Бажаю успіху!